

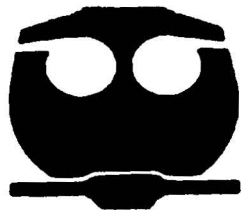


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**LA PROGESTERONA Y SUS  
METABOLITOS EN LA EPILEPSIA**

**TRABAJO MONOGRÁFICO  
DE ACTUALIZACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A:  
CARMEN ADRIANA MUCIÑO BERMEJO**



**MÉXICO, D.F.**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

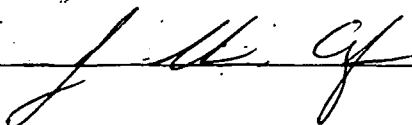
**Jurado asignado:**

<b>Presidente</b>	Prof.	Rosa María Eréndira Páez Aguirre
<b>Vocal</b>	Prof.	Ana María Vázquez Alvarez
<b>Secretario</b>	Prof.	Ignacio Camacho Arroyo
<b>1er. Suplente</b>	Prof.	Armando Muñoz Comonfort
<b>2o. Suplente</b>	Prof.	Adriana Camacho Villanueva

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA  
DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAM

ASESOR. DR. IGNACIO CAMACHO ARROYO

---



SUSTENTANTE: CARMEN ADRIANA MUCIÑO BERMEJO

---



## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA PROGESTERONA (P4) Y SUS - - - METABOLITOS.....</b>	<b>3</b>
<b>METABOLISMO DE LA P4.....</b>	<b>6</b>
<b>MECANISMO DE ACCIÓN DE LA P4 Y SUS METABOLITOS.....</b>	<b>9</b>
<b>PAPEL DE LA P4 Y SUS METABOLITOS EN EL SNC.....</b>	<b>21</b>
<b>GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA.....</b>	<b>28</b>
<b>MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA.....</b>	<b>43</b>
<b>LA P4 Y SUS METABOLITOS EN LA EPILEPSIA.....</b>	<b>51</b>
<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>71</b>

## **RESUMEN**

La epilepsia es una afección del sistema nervioso, de orígenes diversos, que se manifiesta a través de la presentación repetida de crisis producidas por descargas eléctricas excesivas y anormales. Diversas evidencias muestran que las hormonas esteroideas influyen en la probabilidad de ocurrencia de convulsiones.

Desde un punto de vista clínico, el desarrollo de ciertos síndromes epilépticos, tales como la epilepsia de ausencia o la epilepsia juvenil mioclónica, se relacionan con fluctuaciones en los niveles hormonales, particularmente de progesterona (P4). Esta hormona y algunos de sus metabolitos poseen efectos anticonvulsivos ya que pueden disminuir la excitabilidad neuronal.

Por esta razón, es importante considerar el metabolismo de la P4, ya que existen muchas evidencias que indican que los efectos anticonvulsivos de la P4 se deben más a su metabolito 3 alfa, 5 alfa-tetrahydro P4 ( $3\alpha,5\alpha$ -THP) que a las acciones de la hormona por si misma, por ejemplo, cuando se administra  $3\alpha,5\alpha$ -THP en la formación reticular pontina, se observa una mayor disminución de la actividad ictal que cuando se administra P4 en la misma estructura.

Así, se sabe que la P4 y sus metabolitos poseen efectos anticonvulsivos, probablemente modulando al receptor A al ácido gama amino butírico ( $GABA_A$ ), aunque el mecanismo por el cual ejercen sus efectos anticonvulsivos aún requiere ser definido.

## INTRODUCCIÓN

La P4 es una hormona esteroide que interviene en la regulación de la liberación de gonadotropinas, mantenimiento del embarazo y la regulación de la conducta sexual. Se ha observado que esta hormona desempeña además un papel importante en funciones del sistema nervioso central (SNC) no relacionadas exclusivamente con la reproducción.

Las acciones de este esteroide pueden multiplicarse a través de su metabolismo en el SNC. Se ha observado, por ejemplo, que las progestinas reducidas en el anillo A tienen una escasa actividad progestacional, pero poseen la capacidad para modular la actividad de tejidos excitables, a través del receptor al ácido gama amino butírico que es un neurotransmisor de gran importancia en la epilepsia.

Se ha observado una mayor incidencia de alteraciones reproductivas y endócrinas en mujeres con epilepsia, por ejemplo, una baja fertilidad. Por otro lado, en estados fisiológicos en los que hay altas concentraciones de P4, como la fase lútea del ciclo menstrual hay una disminución en la actividad epiléptica.

Distintos experimentos tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que la P4 y algunos de sus metabolitos poseen actividad anticonvulsiva al regular la excitabilidad neuronal a través de distintos mecanismos, razón por la cual se están empezando a emplear en el tratamiento de la epilepsia.

El objetivo de esta tesis es realizar una revisión monográfica del estado de avance de la investigación acerca del papel de la P4 y sus metabolitos en la epilepsia.

## **ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA PROGESTERONA (P4) Y SUS METABOLITOS**

La progesterona (P4) es una hormona esteroide compuesta por 21 átomos de carbono que se sintetiza a partir del colesterol en el retículo endoplásmico liso en las células del cuerpo lúteo, en el ovario y en las glándulas adrenales (Figura 1). El colesterol es convertido a un intermediario llamado pregnenolona y este último es el que da origen a la P4, la cual tiene una vida media que va desde horas a días según la especie y es metabolizada en el hígado a pregnandiolo (Hick y Díaz, 1995).

Sus principales órganos blanco son el útero, el ovario, la glándula mamaria y el cerebro, entre otros. Las células que sintetizan y liberan la P4 así como las células blanco, presentan enzimas que reducen a esta hormona formando varios metabolitos con actividad biológica. Dichos metabolitos pueden tener funciones similares o diferentes a la P4, modulando así las acciones de la misma (Graham y Clarke, 1997).

Así, la  $5\alpha$ -dihidroxi progesterona, un metabolito de la P4, estimula la liberación de la hormona foliculo estimulante (FSH), pero es incapaz de estimular la síntesis de uteroglobina como lo hace la P4 (Mahesh y cols., 1996).

Las funciones principales de la P4 son: preparar y mantener al endometrio para la nidación del huevo fertilizado y el mantenimiento de la gestación, incrementar la temperatura basal del cuerpo en el momento de la ovulación, estimular la maduración del ovocito, promover el crecimiento uterino, suprimir las contracciones del miometrio durante el embarazo, desarrollar el tejido alveolar de las glándulas mamarias para la secreción de la leche, modular la masa ósea (Graham y Clarke, 1997) y regular la respiración (Camacho-Arroyo y cols., 1995). Además participa en la regulación de diversas funciones del sistema nervioso central (SNC) como la

conducta sexual y la excitabilidad neuronal (Beyer y González-Mariscal, 1991; Majewska, 1987).

La P4 regula la síntesis y secreción de diversas proteínas tales como el receptor a estrógenos, enzimas necesarias para el metabolismo de los estrógenos y carbohidratos, hidrolasas, fosfatasas, activador de plasminógeno, prolactina, fucosidasas, cinasas dependientes de adenosin 3',5',-monofosfato cíclico (AMPC) y enzimas responsables para la lisis de la zona pelucida (Graham y Clarke, 1997).

Como se puede observar la P4 posee un amplio espectro de actividad biológica, dependiendo del tejido, la dosis, la vía de administración y la condición fisiológica y sus efectos pueden ser estimuladores o inhibidores (Mahesh y col., 1996). Dentro de los efectos estimuladores se encuentran: la liberación de dopamina así como la síntesis de uteroglobina. Dentro de los efectos inhibidores se encuentran la inhibición de la contracción del miometrio y la síntesis de proteínas de la leche (Mahesh y cols., 1996).



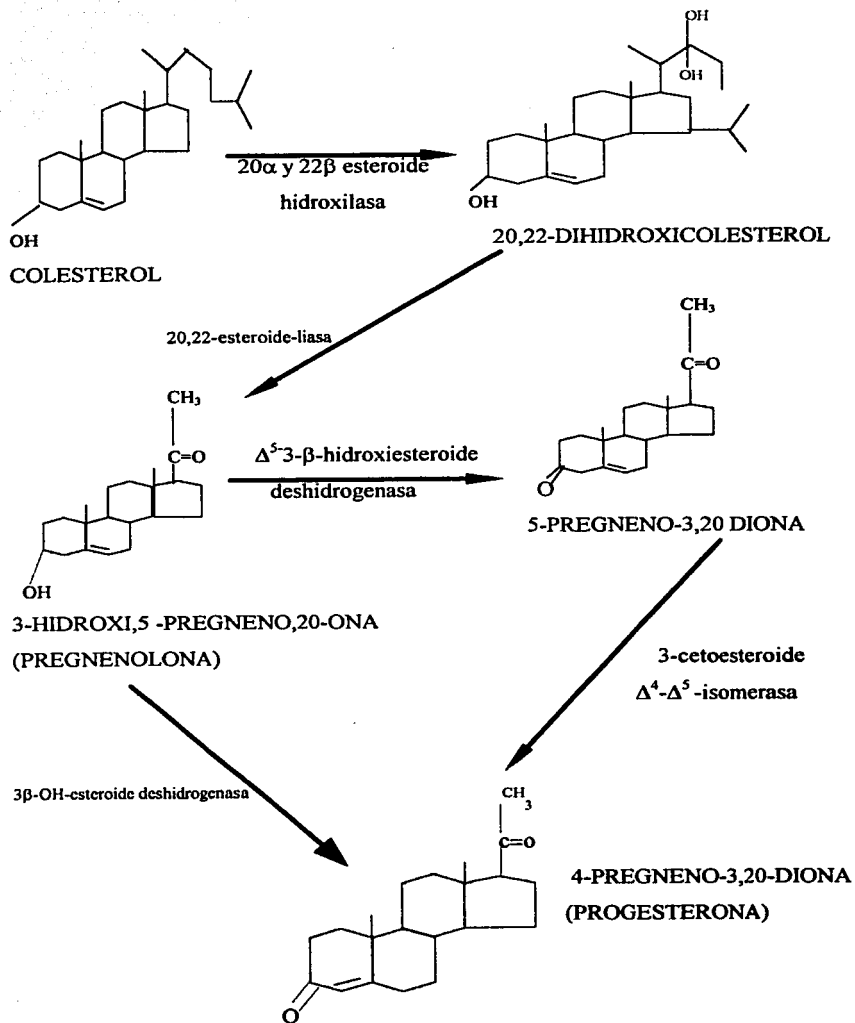


FIGURA 1: BIOSINTESIS DE LA PROGESTERONA A PARTIR DEL COLESTEROL (HICK Y DIAZ, 1995).

## **METABOLISMO DE LA PROGESTERONA**

Las acciones de un esteroide pueden multiplicarse a través del metabolismo que sufre en sus tejidos blanco. La importancia de estos cambios metabólicos ha sido particularmente estudiada para las acciones de la P4. La figura 2 ilustra los principales cambios metabólicos que sufre esta hormona en el SNC (Beyer y González-Mariscal, 1991; Camacho-Arroyo y cols., 1995; Hick y Diaz, 1995).

La P4 posee, en el anillo A, la configuración delta 4,3-ceto (una ligadura doble del carbono 4 al 5 y un grupo ceto asociado al carbono 3); sus acciones progestacionales dependen de esta configuración, que le confiere gran afinidad por el receptor intracelular a P4 (RP) (Beyer y González-Mariscal, 1991). Mediante un solo paso metabólico mediado por las enzimas  $5\alpha$  o  $5\beta$ - reductasas, se genera el primer metabolito reducido en el anillo A: la  $5\alpha$  o  $5\beta$  pregnandiona. Esta progestina puede a su vez ser reducida en el carbono 3 (en configuración alfa o beta), lo cual genera cuatro progestinas conocidas como pregnanolonas. Estas progestinas reducidas en el anillo A tiene baja o nula afinidad por el receptor intracelular a P4 (RP) y una escasa actividad progestacional, sin embargo poseen la propiedad de modular la actividad de tejidos excitables (Beyer y González-Mariscal, 1991).

Se tienen evidencias de que el metabolismo de la P4 varía tanto en las distintas estructuras cerebrales como en las diferentes especies. Así, en el bulbo olfatorio, la corteza cerebral y el bulbo raquídeo de la rata, el principal metabolito de la P4 es la  $5\alpha$ -dihidroprogesterona ; mientras que en el mono, es la  $20\alpha$ -dihidroprogesterona seguido por la  $5\alpha$ -dihidroprogesterona o la  $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidroprogesterona, dependiendo de la estructura cerebral estudiada (Korneyev y cols., 1993).

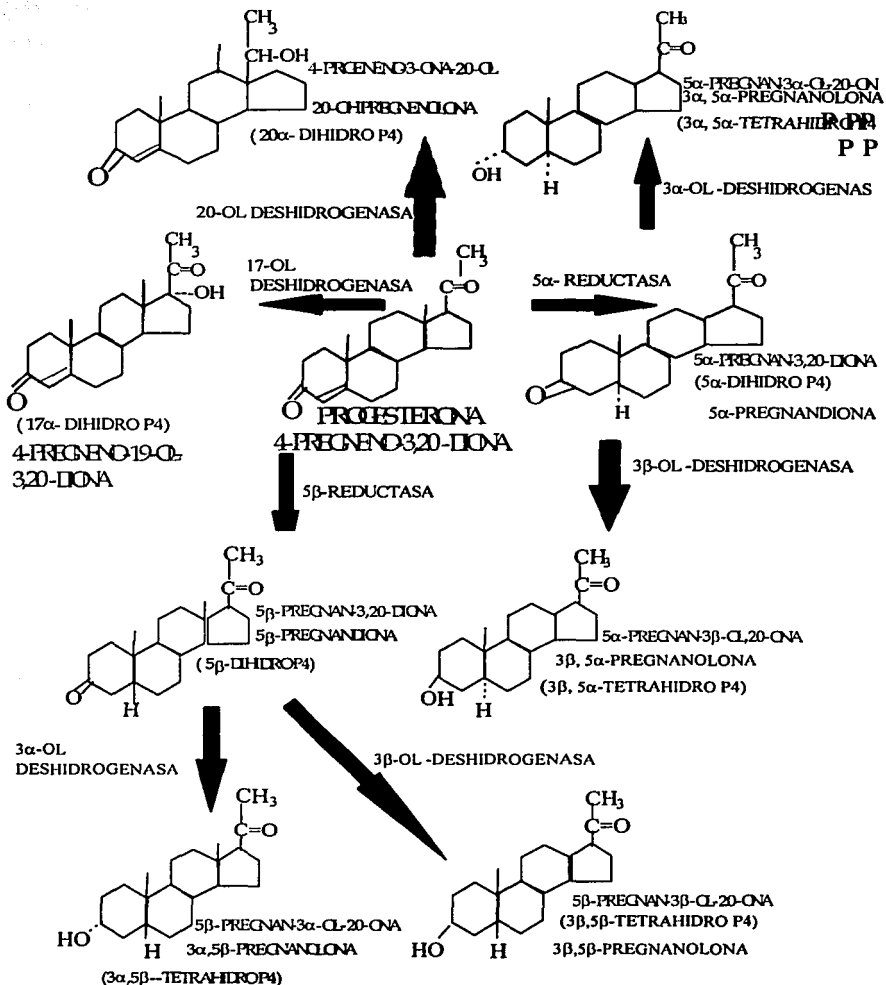


FIGURA 2. METABOLISMO DE PROGESTERONA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (BEYER Y GONZÁLEZ-MARISCAL, 1991; CAMACHO-ARROYO Y COLS., 1995; HICK Y DIAZ, 1995).

Se ha demostrado que en el cerebro completo del ratón, el metabolito de P4 más abundante es la 20 $\alpha$ -dihidroprogesterona (Carey y cols., 1994). Los metabolitos de P4 pueden incrementar, prolongar o terminar los efectos de ésta, o proporcionar mecanismos alternativos que modulen sus acciones (Camacho-Arroyo y cols., 1995). La actividad biológica de estos metabolitos es diferente en cada especie y en cada etapa del ciclo reproductivo de los mamíferos (Graham y Clarke, 1997). El metabolismo de P4 en el SNC se inicia desde etapas embrionarias en las células gliales. En astrocitos aislados de la corteza cerebral y el cuerpo estriado de la rata, se ha determinado tanto la síntesis de P4 como su bioconversión a metabolitos reducidos desde el día 17 de la gestación en esta especie (Camacho-Arroyo y cols., 1995).

La bioconversión de P4 a sus distintos metabolitos también varía a lo largo del ciclo reproductivo en distintas regiones cerebrales, de tal forma que, en el hipotálamo a nivel de la eminencia media, es mayor la 5 $\alpha$ -reducción de P4 durante el diestro que durante el estro (Karavolas y Hodges, 1993). Durante la lactancia y el destete, las ratas presentan una disminución en la 5 $\alpha$ -reducción de P4 tanto en el hipotálamo como en otras estructuras cerebrales en comparación con ratas no lactantes (Karavolas y Hodges, 1993).

## **MECANISMO DE ACCION DE LA P4 Y SUS METABOLITOS**

Para llevar a cabo sus múltiples efectos se han determinado dos diferentes mecanismos de acción por los cuales la P4 y sus metabolitos actúan dentro de la célula, que son conocidos como mecanismos genómicos y no genómicos (Schumacher M. cols., 1999; Camacho-Arroyo y cols., 1995; Mahesh y cols., 1996) (Figura 3).

Dentro de los mecanismos de acción de la P4 se encuentran:

- 1) Unión con un receptor intracelular específico
- 2) Interacción con fosfolípidos de membrana
- 3) Sistemas de segundos mensajeros
- 4) Interacción con receptores membranales específicos
- 5) Interacción con receptores a neurotransmisores como el GABA<sub>A</sub>
- 6) Inserción entre pares de bases del DNA

La mayoría de las acciones de los metabolitos de P4 en el SNC ocurren a nivel membranar, mientras que la P4 actúa principalmente a nivel nuclear y sus efectos están mediados por la activación de su receptor intracelular. Esta diversidad de mecanismos explica la diferente duración de los efectos de P4, ya sean a corto (milisegundos), mediano (minutos) o largo plazo (horas y días) (Camacho-Arroyo y cols., 1995).

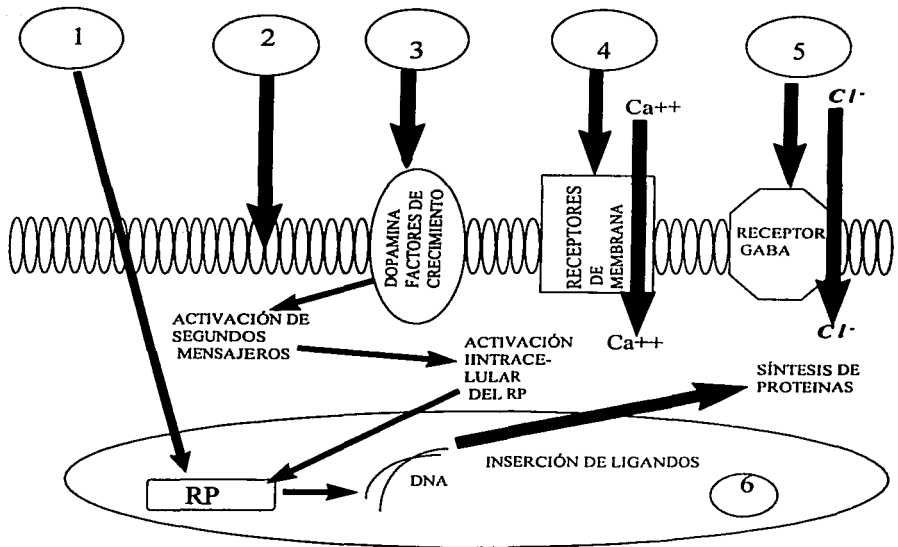


Figura 3: Mecanismos genómicos y no genómicos de acción de la P4 (Mahesh y col., 1996). 1) Unión con un receptor intracelular específico; 2) La acción de P4 sobre bicapas fosfolipídicas; 3) Sistemas de segundos mensajeros; 4) Interacción con receptores membranales específicos; 5) Interacción con receptores a neurotransmisores como el GABA<sub>A</sub>; 6) Inserción de la P4 entre pares de bases del DNA.

Aunque la mayoría de los efectos de los metabolitos de la P4 se ejercen a nivel membranaral, algunos como el metabolito 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona también pueden interactuar con el RP y modificar la expresión de genes específicos (Camacho-Arroyo y cols., 1995).

### *MECANISMO GENÓMICO*

El mecanismo genómico, también llamado clásico (Gorski y cols., 1968) involucra la unión de la hormona con el RP para regular la transcripción de genes específicos, a través de los siguientes eventos (Mahesh y cols., 1996):

- 1) Unión de la hormona con su receptor intracelular
- 2) Disociación de las proteínas de choque térmico
- 3) Dimerización del receptor
- 4) Fosforilación del receptor
- 5) Unión al DNA
- 6) Agrupación y estabilización de los factores de transcripción en la región del promotor
- 7) Activación de la RNA polimerasa II para la síntesis de RNA mensajero (RNAm) y posteriormente la síntesis de proteínas.

### *EL RECEPTOR A PROGESTERONA (RP)*

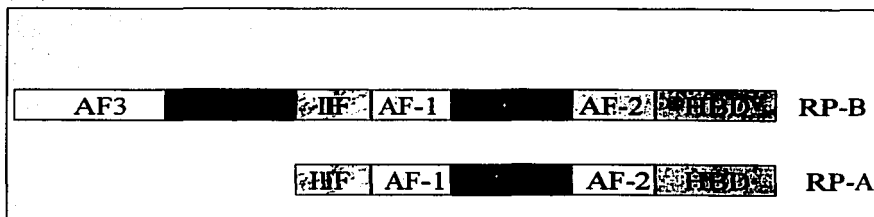
La P4 lleva a cabo muchos de sus efectos en la célula a través de la interacción con el RP el cual reconoce específicamente a la hormona (Blaustein y Feder, 1980; Kato y Onuchi, 1977). En el SNC el RP está localizado tanto en neuronas como en células gliales, principalmente oligodendrocitos, (Jung-Testas y cols., 1992). El RP pertenece a una gran familia de factores de transcripción, los cuales incluyen

receptores para otros esteroides, retinoides, hormonas tiroideas y vitamina D (Evans, 1988; O'Malley y Tsai, 1993).

En su forma inactiva, estos receptores intracelulares forman complejos con otras proteínas, incluyendo proteínas de choque térmico e inmunofilinas. Para poder ejercer sus funciones los receptores deben ser activados por sus ligandos específicos por un proceso que involucra la disociación de las proteínas asociadas, dimerización del receptor y fosforilación, una vez que son transcripcionalmente activos regulan la expresión de genes a través de la interacción con secuencias específicas en el DNA (elementos de respuesta hormonal) que contienen palíndromes perfectos o imperfectos localizados generalmente en la región del promotor de los genes blanco (Bai y Weigel, 1995; Evans R, 1988; Gronmeyer, 1992; Kraus y Montano, 1993; Truss y Beato, 1993).

Los receptores intracelulares están caracterizados por una organización en las funciones de sus dominios, conservados en distintos grados entre especies y miembros de la familia. Los receptores están compuestos por diferentes dominios los cuales llevan a cabo diferentes funciones (Figura 4):





**Fig. 4: Organización estructural de las isoformas del RP: AF-1, AF-2, AF-3: Funciones de activación; IF: Dominio de inhibición; DB: Dominio de unión al DNA; HB: Dominio de unión a la hormona.**

(Guerra-Araiza y Camacho-Arroyo, 2000)

#### *ISOFORMAS DEL RP*

Se han descrito dos isoformas del RP en roedores, en el pollo y en primates incluyendo al ser humano, la forma larga designada RP-B con un peso molecular entre 110 y 120 Kda y la forma corta designada RP-A con un peso molecular entre 72 y 80 Kda, la diferencia entre éstas es de 164 aminoácidos presentes en el extremo amino terminal de la isoforma B e inexistentes en la isoforma A (Krauss y cols., 1993) ( Figura 4).

En el ser humano, ambas isoformas son codificadas por un solo gen, bajo el control de distintos promotores. (Kastner y cols., 1990; Schumacher M y cols., 1999; Guerra-Araiza y Camacho-Arroyo, 2000). En la rata (Krauss y cols.,1993), y en el humano (Kastner y cols.,1990) son originadas por distintos RNAs mensajeros, mientras que en el pollo son producto de un procesamiento alternativo del RNAm (Schoonen y cols., 1998).

Las propiedades funcionales de las isoformas del RP han sido analizadas ampliamente en sistemas de transcripción "*in vitro*" en diferentes células de mamífero. A pesar de tener afinidad similar por diversos agonistas y antagonistas, (Schoonen y cols., 1998), las isoformas tienen diferentes funciones, así por ejemplo, el RP-B actúa como un activador transcripcional de genes como el del virus tumoral mamario de ratón, el gen que codifica a la aminotransferasa y el de la timidina cinasa, en diversos contextos celulares, mientras que el RP-A no activa la transcripción pero actúa como un fuerte represor de la actividad transcripcional mediada tanto por RP-B como por otros receptores a hormonas esteroides como los receptores a estrógenos, glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos (Vegeto y cols., 1993).

Las diferencias en la actividad transcripcional de las isoformas del RP están dadas por diversos factores, uno de ellos es la estructura básica que presentan, tal y como se presenta en la figura 4, observándose que la principal diferencia consiste en la ausencia de la función de activación AF-3 en la isoforma A. Se ha observado que IF inhibe a AF-1 y a AF-2 pero no a AF-3 (Giangrande, 1997).

#### *EXPRESIÓN Y REGULACIÓN DEL RP*

Existen diferencias en la expresión de ambas isoformas en tejidos normales, esto sugiere que la expresión de ambas isoformas podría influenciar la respuesta celular a P4 (Horwitz y cols., 1985; Ilenchuk y Walters, 1987; Camacho Arroyo y cols., 1998).

El RP se ha descrito en diversos tejidos. En el cuadro 1 se muestran los tejidos y tipos celulares donde se ha documentado la expresión del RP (Horwitz y cols., 1985; Ilenchuk y Walters, 1987; Camacho-Arroyo y cols., 1998).

La expresión del RP y por tanto, la sensibilidad a P4, está bajo el control de los estrógenos. El RP es regulado a la alta por estrógenos, es decir aumenta por la administración exógena de estrógenos en el útero de mamíferos o durante el proestro (Blaustein y Tourcotte, 1989).

Durante la segunda mitad del ciclo estral de la rata al aumentar los niveles de P4 en el suero los niveles totales del RP en el útero disminuyen, esta disminución puede ser observada también por el tratamiento con P4 a ratas ovariectomizadas (Camacho-Arroyo y cols., 1996).

#### *REGULACION DE LA EXPRESION DEL RP EN EL SNC*

Utilizando la técnica de transcripción reversa acoplada a la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), se ha estudiado la expresión de las isoformas del RP durante el desarrollo en la corteza cerebral de la rata, y se ha observado que la expresión de la isoforma RP-B es predominante en los primeros días después del nacimiento, mientras que la isoforma RP-A predomina entre los 8 y 12 días (Kato y cols., 1993).

La administración de estradiol (E2) a monos rhesus ovariectomizados incrementa la expresión del RP a nivel de la proteína. El RP-A se expresa 5 veces más en el endometrio mientras que en el hipotálamo la relación A/B fue 1:1 (Betha y cols., 1998).

La expresión de las isoformas del RP está regulada diferencialmente por las hormonas esteroides en el cerebro de los mamíferos y esta regulación depende del tejido y del estado hormonal del animal, sugiriendo que los niveles de expresión de

RP-A y RP-B juegan un papel importante en las acciones fisiológicas de la P4 en el cerebro de los mamíferos (Guerra-Araiza y cols., 2001).

TEJIDO	REGIÓN	REFERENCIA
tejidos reproductivos	Útero Ovario y testículos Trompas de falopio Vagina	Mangal y cols., 1997; Duffy y cols., 1997 Mote y cols., 1989 Parke-Sarge y cols., 1995 Terner, 1977 Batra y Iosifs, 1985
GLÁNDULA MAMARIA	Normal y neoplásica	Graham y cols., 1995; Shymala y cols., 1998 Yeates y cols., 1998.
CEREBRO E HIPÓFISIS	Hipotálamo, área preóptica, corteza cerebral, hipocampo, cerebelo Hipófisis anterior	Camacho-Arroyo y cols., 1998 Guerra-Araiza y cols., 2001 Szabo y cols., 2000
OTROS	Endotelio Vascular Timo Islotes pancreáticos Células osteoblásticas Pulmón Intestino	Perrot-Applanat y cols., 1995 Pearce y cols., 1983 Green y cols., 1978 Wei, 1993 Camacho-Arroyo y cols., 1996 Giannopoulos y cols., 1982

CUADRO 1: EXPRESIÓN DEL RP EN DIFERENTES TEJIDOS Y TIPOS CELULARES.

## **MECANISMO NO GENÓMICO**

La P4 también actúa directamente sobre la membrana plasmática de diferentes tipos celulares, (Clarke, 1990; Willmer, 1961; Reedy, 1989), estos mecanismos también se conocen como acciones no clásicas (Schumacher M. y cols., 1999). Dentro de los mecanismos no genómicos se encuentran (Figura 3):

- A) la acción de P4 sobre bicapas fosfolipídicas
- B) sistemas de segundos mensajeros
- C) interacción con receptores membranales específicos
- D) interacción con receptores a neurotransmisores como el GABA<sub>A</sub>
- E) inserción de la P4 entre pares de bases del DNA

La designación “acciones no genómicas” puede ser inapropiada debido a que las acciones de los esteroides sobre la membrana celular es en muchos casos influenciada por genes mediante una ruta intracelular de señalización (Schumacher M. y cols., 1999).

### **A) LA ACCIÓN DE P4 SOBRE BICAPAS FOSFOLIPÍDICAS**

Este mecanismo propone que la P4 se inserta en los fosfolípidos de membrana, los cuales alteran la fluidez de la membrana y de los iones. Este efecto no requiere el paso de la hormona al interior de la célula. La primera observación que demostró las acciones de la P4 sobre la membrana celular fue la inducción de la reiniciación de la meiosis en el ovocito de *Xenopus laevis* (*Amphibia*) por P4. En este sistema P4 no actúa a través de un mecanismo nuclear, ya que la rotura de la vesícula germinal (núcleo) y la expulsión del primer

corpúsculo polar pueden observarse únicamente cuando la P4 está presente en el medio, pero no cuando se inyecta dentro del ovocito (Bauleiu y cols., 1978).

### *B) SISTEMAS DE SEGUNDOS MENSAJEROS*

Diversos experimentos han demostrado que la P4, así como otros esteroides pueden influenciar sistemas de segundos mensajeros y la actividad transcripcional del receptor apropiado, principalmente por procesos de fosforilación. Así, por ejemplo, se ha observado que el tratamiento de células con distintos activadores de proteínas cinasas induce la transcripción de genes y afecta la unión hormona-DNA y la dimerización del receptor (Bai y Weigel, 1995; De Ruteir y cols., 1995; Katzenellenbogen y cols., 1995).

Además, la activación de proteínas cinasas puede afectar la especificidad del receptor por el ligando, por ejemplo si células de cáncer de seno T47D son cultivadas en presencia de 8-bromo-AMPC, el antagonista a P4 RU486 actúa como agonista y activa la transcripción de genes (Beck y cols., 1993; Nordeen y cols., 1993).

La fosforilación de los receptores permite su activación aún en ausencia del ligando, fenómeno conocido como activación independiente del ligando (Power y cols., 1992). Se ha reportado que cuando el RP es cotransfectado en células de riñón de mono CV1, se activa la transcripción mediada por el RP aún en ausencia de P4 si las células son tratadas con un agonista del receptor a dopamina D1, comparable a la transcripción inducida por P4 (Power, 1991).

### C) INTERACCIÓN CON RECEPTORES MEMBRANALES ESPECÍFICOS

Estudios de marcaje por fotoafinidad han demostrado la unión específica de P4 a un receptor membranal en el ovocito de *Xenopus laevis* que se caracterizó como una proteína de membrana de aproximadamente 30 Kilodaltones (KDa) (Blondeau y Baulieu, 1984).

### D) INTERACCIÓN CON RECEPTORES A NEUROTRANSMISORES COMO EL GABA<sub>A</sub>

Propone la interacción de la P4 con el receptor GABA<sub>A</sub> para ejercer sus efectos biológicos. Se ha demostrado que la P4 modula positivamente al receptor GABA<sub>A</sub> (Wu y cols., 1990). Utilizando como modelo células de cultivo de neuronas las cuales poseen la propiedad intrínseca de liberar la hormona liberadora de gonadotropinas (Gt1-1), que convierten P4 a 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahidroP4 y además poseen receptores a GABA, se ha reportado que liberan a la hormona liberadora de gonadotropinas en respuesta a este metabolito (El-Etr y cols., 1995), lo cual sugiere la interacción de los metabolitos de P4 con los receptores GABA<sub>A</sub> para ejercer sus efectos biológicos.

Ciertos esteroides son capaces de alterar la excitabilidad neuronal a través de sitios de unión con distintos neurotransmisores, estos esteroides pueden ser sintetizados y acumulados en el SNC, independientemente de su fuente periférica, y son denominados neuroesteroides. Dos metabolitos de la P4 han sido bien caracterizados como neuroesteroides, el 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -Pregnanolona y la 20-OH-Pregnenolona. Estos fueron los primeros neuroesteroides en los que se demostró su papel como moduladores positivos del receptor a GABA<sub>A</sub> (Majewska y cols., 1986; Paul y Purdy, 1992), Por el contrario, se ha demostrado que el sulfato de

pregnenolona, es un modulador negativo del receptor a GABA<sub>A</sub> (Majewska y cols., 1990).

Los metabolitos de P4 se unen a la subunidad del canal de cloro del GABA que se abre como consecuencia de unión de agonistas al sitio de GABA permitiendo la entrada del ion cloro, y desplazan al t-butilbiclorofosforotionato (TBPS) aumentando la unión de muscimol y benzodiazepinas (Majewska y cols., 1986; Paul y Purdy, 1992).

#### *E) INSERCIÓN DE LA P4 ENTRE PARES DE BASES DEL DNA*

Es una extensión del mecanismo genómico clásico, en el cual se propone que la unión de la hormona con su receptor y la interacción del complejo ligando-receptor con el DNA es seguida por la inserción del esteroide entre pares de bases del DNA.

De esta manera, la especificidad de la respuesta hormonal está dada por la interacción hormona-receptor y la magnitud por la inserción del ligando, asegurándose de esta manera la máxima eficacia transcripcional (Mahesh y cols., 1996).



## **PAPEL DE LA P4 Y SUS METABOLITOS EN EL SNC**

La P4 y sus metabolitos participan en distintas funciones del SNC, entre la que destacan:

- 1) Regulación de los ciclos reproductivos de los mamíferos
- 2) Regulación de los diferentes patrones conductuales asociados a la reproducción
- 3) Regulación de la excitabilidad neuronal
- 4) Modulación de la actividad de algunos neurotransmisores

La mayoría de las acciones de los metabolitos de P4 en el SNC ocurren a nivel membranal, mientras que las de P4 son principalmente a nivel nuclear y están mediadas por la activación del RP, así, la P4 y sus metabolitos pueden modificar el funcionamiento de distintas regiones del SNC a corto (milisegundos), mediano (minutos) y largo plazo (horas y días) (Camacho-Arroyo y cols., 1995).

### ***1) REGULACIÓN DE LOS CICLOS REPRODUCTIVOS DE LOS MAMÍFEROS***

La P4 y sus metabolitos participan en la regulación de diferentes procesos asociados a la reproducción a nivel central (Beyer y González-Mariscal, 1991; Smith y cols., 1969). Se ha demostrado que algunos de los metabolitos de la P4, como la  $20\alpha$ -dihidroprogesterona o la pregnenolona, tanto en animales con ovulación cíclica como en animales con ovulación refleja, regulan la síntesis y liberación del péptido liberador de gonadotropinas (GnRH) a nivel hipotalámico en las hembras. En los roedores se ha demostrado que P4 incrementa la síntesis y liberación de las neuronas LHérgicas e induce tanto la expresión del gen que codifica para GnRH, como la liberación de este péptido (Lee y Smith, 1990; Kim y cols., 1989).

## **2) REGULACIÓN DE LOS DIFERENTES PATRONES CONDUCTUALES ASOCIADOS A LA REPRODUCCIÓN**

Se tienen diversas evidencias que indican que en los roedores la administración de P4 tanto por vía sistémica como intrahipotalámica, posterior a la administración de estrógenos, induce la conducta de lordosis en las hembras en un período de una hora, lo cual facilita la cópula (McEwen, 1988).

Se ha descrito que en el hipotálamo de la rata, la administración de P4 posterior a la estimulación con estrógenos, incrementa el número de receptores a oxitocina, lo cual aumenta la conducta de lordosis, por lo que se ha sugerido que a nivel hipotalámico, los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la conducta sexual femenina, implican de manera secuencial la participación del estradiol, la P4 y la oxitocina (Schumacher y cols., 1999).

En el núcleo ventromedial del hipotálamo, los receptores a oxitocina son modulados por P4 solamente en las hembras, lo cual se ha asociado con la insensibilidad de los machos a los efectos facilitadores de P4 sobre la conducta de lordosis (Camacho-Arroyo y cols., 1995).

Los mecanismos moleculares involucrados en la inducción de conducta de lordosis después de la administración de P4 se desconocen, sin embargo se tienen evidencias de que esta hormona induce cambios en la transcripción y la traducción en las células del SNC ya que sus efectos sobre la conducta sexual pueden ser bloqueados por inhibidores tanto de la síntesis de RNA como de proteínas (Parson y cols., 1982; Brown y cols., 1987).

La conducta de lordosis en roedores puede inducirse con igual eficacia a la de P4, con la administración de algunos de sus metabolitos como la  $5\alpha$ -pregnandiona, la  $3\beta,5\beta$ -preganolona, la  $5\alpha$ -dihidroprogesterona y la  $20\alpha$ -dihidroprogesterona, esta última, incluso es más potente que P4, en la facilitación de la conducta sexual (Karavolas y Hodges, 1990).

La participación de P4 en la conducta de lordosis puede ser directa a través de la activación específica de algunos genes, o indirecta a través de sus metabolitos a nivel membranal.

La ansiedad observada durante el síndrome premenstrual se ha asociado a una disminución en la concentración de P4, por lo que esta hormona es frecuentemente utilizada en el tratamiento de este síndrome (Maddocks y cols., 1986).

Se ha informado que diversos metabolitos de P4 como la alopregnanolona, disminuyan la ansiedad en roedores (Wieland y cols., 1991; Bitran y cols., 1991) y al parecer están involucrados en los efectos ansiolíticos inducidos por P4 en el humano, ya que se ha demostrado una correlación significativa entre la disminución de la ansiedad y el incremento en los niveles plasmáticos de estos metabolitos después de la administración de P4 (Rodríguez y cols., 1986; Freeman y cols., 1993).

### 3) *REGULACIÓN DE LA EXCITABILIDAD NEURONAL*

Los efectos de la P4 en el hipotálamo y el área preóptica pueden ser mediados por mecanismos de acción no genómicos, tales como la interacción de los metabolitos reducidos de la P4 con receptores como el  $GABA_A$  (Debold y Frye, 1994; El-Etr y cols., 1995).

Se ha descrito la participación de la P4 y sus metabolitos en la modulación de la excitabilidad neuronal. Se sabe que éstos regulan la comunicación mediada tanto por neurotransmisores excitadores como inhibidores. La administración intravenosa de P4 a ratas ovariectomizadas, sin un pretratamiento con estrógenos, disminuye la respuesta de las células de Purkinje del cerebelo a glutamato, un aminoácido excitador e incrementa las respuestas de las mismas células a un aminoácido inhibidor como el GABA, 15 minutos después de la administración de la hormona, lo que sugiere un efecto de P4 a nivel membranal (Smith y cols., 1987; Smith, 1991).

La P4 estimula la señalización del GABA en áreas específicas del cerebro. Incrementa los sitios de unión al receptor GABA<sub>A</sub> en diversas regiones del cerebro, incluyendo algunas donde el RP se encuentra ausente o en muy bajas concentraciones (Cononaco y cols., 1989, Maggi y Pérez, 1984).

#### 4) *MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ALGUNOS NEUROTRASMISORES*

La P4 y sus metabolitos poseen efectos anestésicos modulando la actividad neuronal. Se tienen diversos datos bioquímicos y electrofisiológicos que indican la participación de P4 y sus metabolitos en la comunicación mediada por diferentes neurotransmisores como la dopamina, la noreadrenalina y la serotonina (Schumacher, 1999).

Los cambios en la temperatura corporal que ocurren a lo largo de los ciclos estral y menstrual, así como durante la gestación, están regulados por la P4 a nivel central (Davis y Fugo, 1948; Makayama y cols., 1975).

La regulación de la temperatura corporal por P4 puede ser indirecta a través de su interacción con varios mensajeros como la serotonina, los péptidos opiodes y la interleucina I, o directa a través de sus efectos sobre la excitabilidad de neuronas involucradas en el control de la temperatura. La P4 modifica la tasa de disparo de neuronas termosensibles del área preóptica (Tsai y cols., 1988).

La P4 aumenta la actividad de la adenilato ciclasa y los niveles de AMPc aumentan rápidamente, regulando el aumento de serotonina en el hipocampo ventromedial y el área preóptica, ambos involucrados en la receptividad sexual (Collado y cols., 1985).

### *REGULACION DE LA EXPRESIÓN GÉNICA*

En el SNC de los mamíferos, la P4 puede inducir diferentes cambios tanto estructurales (densidad de espinas dendríticas) como funcionales (síntesis de neurotransmisores) a través de la regulación de distintos genes, algunos de los cuales ya han sido identificados (Frankfurt y cols., 1990; Arbogast y Voogt, 1994).

La P4 induce diferentes efectos sobre células gliales, ya que, por un lado, disminuye su proliferación, mientras que por otro lado incrementa la expresión de proteínas asociadas a la mielina, como la proteína básica de mielina y la fosfodiesterasa denominada CNPasa (Jung-testas y cols., 1994).

A nivel hipotalámico se ha demostrado que la P4 puede modificar, de manera diferencial, la expresión de varios genes cuyos productos están involucrados en la regulación de la reproducción. Así, se ha informado que en roedores, la P4 induce la expresión de los genes de LHRH, al parecer de manera indirecta al no encontrarse el RP, en neuronas LHRHérgicas y de proencefalinas (Romano y cols., 1998; Kim y cols., 1998) mientras que en el caso del gen de tirosina hidroxilasa (enzima

involucrada en la síntesis de dopamina) la P4 tiene un efecto dual, ya que con tratamientos agudos y a tiempos cortos (8 horas), suprime su expresión, mientras que tratamientos crónicos (7 días), la estimulan (Arbogast y Voogt, 1994; Arbogast y Vogt, 1993).

En la médula espinal, la P4 también tiene efectos transcripcionales, ya que su administración posterior a la de estrógenos, incrementa la expresión del gen de dinorfina, la cual se ha asociado al aumento en la analgesia que ocurre durante el embarazo (Medina y cols., 1993).

Uno de los mecanismos por los cuales la P4 puede modificar la transcripción de distintos genes en el SNC es a través de la regulación de genes de expresión temprana, cuyos productos proteínicos actúan como factores de transcripción; tal es el caso del protooncogene c-fos, cuyo producto interactúa generalmente con el c-jun para formar el complejo API, el cual modula la transcripción en un amplio número de genes en distintos tejidos incluido el SNC (Chiu y cols., 1988; Ransone y Verma, 1990; Morgan y Curran, 1991).

Se ha demostrado que la administración de la P4 posterior a la de estradiol, incrementa la expresión de c-fos en el hipotálamo de la rata, particularmente en neuronas LHRHérgicas (Hoffman y cols., 1990; Insel, 1990; Wu y cols., 1992).

##### ***5) PARTICIPACIÓN DE LA P4 Y SUS METABOLITOS EN OTRAS FUNCIONES***

Se ha informado que la microinyección de P4 en el bulbo raquídeo del gato, estimula la respiración al incrementar tanto la actividad del nervio frénico como la ventilación (Bayliss y cols., 1990). De esta manera, la P4 puede regular la

respiración tanto a nivel central como a nivel pulmonar (Camacho-Arroyo y cols., 1994).

La P4 afecta la expresión de genes en áreas del cerebro que no se encuentran involucradas en el comportamiento sexual. El RP es detectable en la corteza, hipotálamo y pituitaria desde los primeros días de vida postnatal en ratas, por lo que podría jugar un papel en el desarrollo del SNC (Maclusky y cols., 1980).

Además, el tratamiento con P4 aumenta los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la corteza de la rata, propuestos como moduladores de la actividad emocional (Maggi y cols., 1985).

## **GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA**

La epilepsia ha sido uno de los grandes problemas de la humanidad, tanto por su alta prevalencia e incidencia como por sus consecuencias médicas y sociales. La palabra epilepsia proviene del griego *epilambanein* que significa "ser sobrecogido bruscamente" (Feria y cols., 1995).

La epilepsia se ha definido como una *afección crónica del sistema nervioso, de etiología diversa, (traumática, infecciosa, vascular o desconocida) caracterizada por crisis recurrentes, producto de la descarga excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas (crisis epilépticas), asociadas a diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas* (Brailowsky, 1995).

Las manifestaciones de las epilepsias no solamente son motoras, es decir, no aparecen únicamente con movimientos anormales; existen también epilepsias que se manifiestan por alteraciones sensoriales o cognitivas. Todo depende del sitio en el que se localice este grupo de neuronas que se excitan en forma simultánea. Si esto ocurre en la porción motora de la corteza cerebral se observa la activación de un grupo de músculos del cuerpo y/o la cara. Si es en el terreno sensorial, las crisis se reportarán como alteraciones auditivas, visuales, gustativas, olfativas o somestésicas (Brailowsky, 1995).

### **CLASIFICACIONES DE LA EPILEPSIA**

Existen distintas clasificaciones de epilepsia, algunos autores mencionan que la epilepsia se clasifica en tres tipos principales: gran mal, pequeño mal y epilepsia focal (Guyton, 1994). También se pueden clasificar a las epilepsias de acuerdo a su origen en idiopáticas y asintomáticas. Las idiopáticas son aquellas que aparecen espontáneamente, sin que exista una causa clara y en el caso de las sintomáticas, es posible relacionar la crisis con una alteración cerebral ( Brailowsky, 1999).



Existen dos tipos de clasificaciones dentro del campo de la epilepsia: la de las crisis epilépticas y la de los síndromes epilépticos. La crisis se define como una aparición brusca, repentina, involuntaria, de duración limitada, de actividad eléctrica cerebral excesiva, que se presenta como cambios motores, sensoriales, autonómicos o de conciencia ( Brailowsky, 1995).

Las crisis epilépticas se caracterizan por sus síntomas clínicos (manifestaciones motoras, sensoriales, psíquicas, etc. y por su traducción electroencefalográfica (EEG). Así, aunque existen muchas clasificaciones de la epilepsia, internacionalmente, en la actualidad se separa este padecimiento en dos grupos, de acuerdo a los criterios clínicos y al EEG: epilepsia parcial (crisis parciales) y epilepsia generalizada, (crisis generalizadas) dependiendo la parte afectada del organismo. El cuadro 3 muestra la clasificación internacional de las crisis epilépticas (Brailowsky, 1999).

**CUADRO 3: CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILEPTICAS**

**1.-CRISIS GENERALIZADAS (CONVULSIVAS O NO CONVULSIVAS)**

Crisis de ausencia (pequeño mal)

Crisis mioclónicas

Crisis tónicas

Crisis atónicas

Crisis clónicas

Crisis tónico-clónicas (gran mal)

**2.- CRISIS PARCIALES (FOCALES, LOCALES)**

Crisis parciales simples (sin alteración del estado de conciencia)

Crisis parciales complejas (del lóbulo temporal o psicomotas; con alteración del estado de conciencia)

Crisis parciales con generalización secundaria (tónico-clónicas, tónicas o clónicas)

**3.- CRISIS EPILEPTICAS NO CLASIFICADAS**

Es importante diagnosticar el tipo de epilepsia pues el tratamiento depende de ello ya que no todos los tipos de epilepsia responden al mismo medicamento e incluso existen anticonvulsivos eficaces en cierto tipo de crisis que agravan otras (Brailowsky, 1995).

La epilepsia se caracteriza por la excesiva e incontrolable actividad de alguna o algunas partes del SNC. Cuando se tiene predisposición a la epilepsia se presentan ataques si el nivel basal de excitabilidad del SNC (o la región que es susceptible al estado epiléptico) se eleva por encima de cierto umbral crítico, mientras el grado de excitabilidad se encuentre por debajo de dicho umbral, no ocurren los ataques (Guyton, 1994).

Un síndrome se define como un grupo de signos y síntomas, independientemente de la causa que los produzca. Los síndromes epilépticos se componen de una serie de características que, cuando se reconocen, facilitan el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico mucho más que la clasificación de las crisis, aunque ambos son complementarios. Un síndrome se constituye por varios elementos, como la edad de aparición del trastorno epiléptico, el tipo de crisis, el EEG, el momento y la presentación de las crisis etc. El cuadro 4 muestra la clasificación de los síndromes epilépticos (Brailowsky, 1999).

**EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS RELACIONADAS A LA LOCALIZACIÓN**

- EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON DESCARGAS CENTROTEMPORALES
- EPILEPSIA DE LA INFANCIA CON DESCARGAS OCCIPITALES

**EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS RELACIONADAS A LA LOCALIZACION**

- EPILEPSIA DEL LOBULO FRONTAL, TEMPORAL, PARIETAL U OCCIPITAL

**EPILEPSIAS IDIOPATICAS GENERALIZADAS**

- CRISIS FAMILIARES NEONATALES BENIGNAS (B) (B=BEBES)
- CONVULSIONES NEONATALES BENIGNAS (B)
- EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DE LA INFANCIA (I) (I=INFANCIA 2 A 12 MESES)
- EPILEPSIA DE AUSENCIA JUVENIL (I o A) A= JUVENIL Y ADULTOS
- EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL (I o A)
- EPILEPSIA CON CRISIS TÓNICO-CLÓNICA AL DESPERTAR (I o A)
- EPILEPSIA CON CRISIS TÓNICO-CLÓNICA AL AZAR (I o A)

**EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS GENERALIZADAS**

- SINDROME DE WEST
- SINDROME DE LENNOX-GESTAUT (I)

**EPILEPSIAS GENERALIZADAS SINTOMÁTICAS O IDIOPÁTICAS**

- EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DE LA INFANCIA (I)
- EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DE LA INFANCIA (I)
- EPILEPSIA MIOCLÓNICA-ASTÁTICA (I)
- CRISIS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS (I o A)

**EPILEPSIA TANTO GENERALIZADAS COMO RELACIONADAS A LA LOCALIZACION**

- CRISIS NEONATALES (B)

**EPILEPSIAS RELACIONADAS A UNA SITUACIÓN**

- CONVULSIONES FEBRILES (I,N) (N= NIÑEZ HASTA 12 AÑOS)
- RELACIONADAS AL ALCOHOL O A FÁRMACOS (A)
- ECLAMPسيا (A)
- EPILEPSIAS REFLEJAS (A)

**CUADRO 4. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS EPILEPSIAS Y LOS SINDROMES EPILÉPTICOS**

## 1.-CRISIS GENERALIZADAS

Las crisis generalizadas comienzan por una descarga de las neuronas cerebrales de ambos hemisferios, al mismo tiempo (son simétricas y sincrónicas). Estas pueden ser convulsivas o no convulsivas, entre las principales están:

### *1.-CRISIS DE AUSENCIAS (PEQUEÑO MAL)*

#### **A) CRISIS DE AUSENCIAS TÍPICAS**

Se caracteriza por un período de 3 a 30 s de inconciencia, inicio repentino de falta de respuesta ante estímulos ambientales. con contracciones musculares tipo temblor en la región de la cabeza, especialmente parpadeo; seguido del retorno a la conciencia y reincorporación de las actividades previas (Guyton, 1994). Frecuentemente son tan breves que no se detectan, generalmente ocurren en niños con inteligencia y desarrollo normal entre los 4 y 14 años, hay ensimismamiento y no hay depresión después de la crisis. Se pueden precipitar por hiperventilación, estimulación luminosa intermitente y cansancio. En el 75% de los casos desaparecen durante la adolescencia, probablemente debido a los cambios hormonales asociados a la pubertad. El EEG presenta un patrón eléctrico característico, las llamadas espiga-onda de 3 ciclos por segundo (Brailowsky, 1999).

#### **B) CRISIS DE AUSENCIA ATÍPICAS**

En este tipo de crisis la desconexión con el medio ambiente no ocurre tan bruscamente, no se provocan con la hiperventilación, son más largas, de 5 a 30 segundos y se presentan más frecuentemente en niños con algún grado de retardo mental. El EEG es muy útil, pues las anomalías se presentan incluso fuera de las crisis (Brailowsky, 1999).

## *2.- CRISIS MIOCLÓNICAS*

Se caracterizan por sacudidas musculares súbitas, repentinas, breves (a veces tan breves que parecen tics), de un grupo o grupo de músculos. Es muy común que al inicio o durante el sueño se presenten mioclonias, y por lo general son comunes. Pueden ser generalizadas o localizadas, simétricas o asimétricas, sincrónicas (ocurrir al mismo tiempo en varias partes del cuerpo) o asincrónicas. Las contracciones abarcan frecuentemente los músculos de cuello, los hombros, los brazos, el cuerpo o los muslos. Aparecen en varios tipos de síndromes epilépticos. El EEG demuestra la presencia de descargas de alto voltaje que proceden o acompañan a las mioclonias epilépticas (Brailowsky, 1999).

## *3.- CRISIS ATÓNICAS*

Consisten en períodos breves de pérdida de fuerza, pueden ocurrir en un músculo o en un grupo de músculos: la cabeza puede caer de pronto, o los párpados, o algún objeto que se este sosteniendo, o incluso caer la persona al piso. Estas crisis son más típicas de la infancia y se asocian frecuentemente a golpes y fracturas, ya que el paciente no tiene fuerza. El EEG frecuentemente es anormal (Brailowsky, 1999).

## *4.- CRISIS TÓNICAS*

Consisten en contracciones musculares repentinas, bruscas, de un músculo o grupo de músculos, duran menos de 20 segundos y son más frecuentes durante el sueño y en niños con algún grado de retardo intelectual, aunque también pueden ocurrir en adultos. Suelen iniciar con rigidez del cuello, cabeza levantada, ojos abiertos, contracciones súbitas de los músculos respiratorios y abdominales, en ocasiones, caída al suelo. Después de la crisis, el paciente se muestra confuso, cansado, y con

dolor de cabeza. El EEG, suele ser anormal, en muchos casos se asocia a daño cerebral (Brailowsky, 1999).

#### *5.-CRISIS CLÓNICAS*

Ocurren casi exclusivamente en recién nacidos y niños pequeños. Se inician con pérdida o alteración de la conciencia, una sacudida muscular brusca, breve, seguida de otras que duran varios minutos. Son frecuentemente asimétricas y pueden predominar en alguna parte del cuerpo. A diferencia de las crisis tónicas, no terminan con cansancio o confusión (Brailowsky, 1999).

#### *6.- CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS*

También llamadas de tipo gran mal. Son aquellas en la que la primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales (Feria, 1995).

En la fase tónica existe una contractura muscular brusca y pérdida de la conciencia y caída, esta es seguida de un fase clónica, con contracciones alternadas de músculos flexores y extensores, para terminar con una fase de depresión. Después de la crisis hay cansancio, debilidad muscular, alteraciones de la visión, de las sensaciones corporales, del lenguaje o de otras funciones (Brailowsky, 1999).

Se caracterizan por descargas neuronales extremas en todas las áreas encefálicas, en la corteza, partes profundas del cerebro, tallo cerebral y tálamo. Las descargas en la médula espinal provocan convulsiones tónicas generalizadas en todo el cuerpo, que alternan con contracción muscular tónica y espástica hasta el final del ataque, llamadas convulsiones tónico-clónicas. Con frecuencia la persona muerde o traga su

lengua, tiene dificultad para respirar y desarrolla cianosis. Otros signos viscerales son la micción y defecación involuntarias. El ataque de gran mal dura desde pocos segundos hasta 3 o 4 minutos y se caracteriza por depresión posterior al ataque (postictal) de todo el sistema nervioso; la persona permanece en estupor durante uno o varios minutos, con fatiga extrema o sueño durante varias horas después del ataque. Probablemente el ataque de gran mal se deba a una activación anormal en las porciones inferiores del sistema de activación de gran mal. La causa de la hiperactividad neuronal extrema durante este tipo de epilepsia puede ser la activación masiva de algunas vías reverberantes a través del cerebro (Guyton, 1994). El factor principal, o uno de los mas importantes que detiene el ataque de gran mal es el fenómeno de fatiga neuronal. El estupor y la fatiga corporal total que ocurren después de estos ataques resultan de la intensa fatiga de las sinapsis después de la intensa actividad durante el ataque (Guyton, 1994).

## *2.- CRISIS PARCIALES (EPILEPSIA FOCAL)*

Pueden afectar cualquier parte del cerebro o ubicarse en regiones específicas de la corteza o el tallo cerebral. Casi siempre resulta de lesión orgánica localizada o anomalías funcionales, como un tumor que comprime cierta área, destrucción del tejido, trastorno local de los circuitos o infección localizada. Cuando el índice de descarga aumenta a casi 1000 por segundo, las ondas sincrónicas comienzan a difundirse en las regiones corticales adyacentes. Estas ondas quizá son resultado de circuitos reverberantes localizados, que de manera gradual reclutan áreas cercanas de la corteza hacia la zona de descarga. El ataque de epilepsia focal puede permanecer confinado a una sola área y en ocasiones el impulso es tan fuerte desde el área de la corteza convulsionada que excita la región mesencefálica del sistema de activación cerebral, por lo que las crisis pueden ser tan severas como en el ataque de gran mal (Guyton, 1994). Entre las principales variedades de epilepsia focal están:

### *1.- CRISIS PARCIALES SIMPLES*

Empiezan por hiperactividad de una zona restringida de la corteza cerebral, usualmente áreas temporales o frontales, aunque pueden ocurrir en cualquier territorio cortical, las manifestaciones clínicas pueden ser múltiples y presentarse como un pequeño movimiento del dedo meñique hasta una sensación de náusea o de vértigo, pasando por episodios de alucinaciones sensoriales, dependiendo del sitio del foco epiléptico. Rara vez se acompañan de trastornos de la conciencia; la persona se encuentra alerta, responde a las preguntas y puede recordar su crisis (Brailowsky, 1999).

### *2.- CRISIS PARCIALES COMPLEJAS*

También llamadas psicomotoras o del lóbulo temporal, pueda presentarse a cualquier edad, la conciencia no se pierde pero sí se altera y ésta es una de sus principales características, las crisis duran entre 30 segundos y 3 minutos, aunque pueden presentarse crisis extraordinariamente largas, que continúan con una generalización secundaria, produciendo un ataque tónico-clónico, tónico o clónico de tipo gran mal. El EEG presenta alteraciones a nivel del lóbulo temporal, localizadas, bilaterales, sincrónicas o asincrónicas (Brailowsky, 1999).

## *NEUROTRANSMISIÓN Y EPILEPSIA*

Las neuronas, producen potenciales de acción que viajan por prolongaciones de la neurona denominadas axones, y al llegar a las terminales nerviosas estimulan la liberación de neurotransmisores, cuya función consiste en excitar o inhibir otra neurona. (Peña y Tapia, 1999).



Los sitios de comunicación entre dos neuronas denominadas sinapsis. Se componen de una región presináptica, que libera al neurotransmisor, y una región postsináptica, que responde al neurotransmisor. Existen diversos tipos de moléculas de naturaleza muy variable que funcionan como neurotransmisores, entre ellas las aminas biológicas (como la dopamina), los péptidos (como las endorfinas) y los aminoácidos como el ácido glutámico (Peña y Tapia, 1999).

Los aminoácidos son los neurotransmisores mas abundantes en el SNC. Por su acción sobre la neurona postsináptica, son agrupados en dos tipos: aminoácidos inhibidores como el ácido  $\gamma$ - aminobutírico (GABA) y aminoácidos excitadores como los ácidos glutámico y aspártico. El ácido glutámico es el neurotransmisor más abundante en el cerebro, y un compuesto fundamental en el sistema nervioso, ya que además de su función neurotransmisora, forma parte del glutatión y de péptidos y proteínas, y participa en el metabolismo de otros aminoácidos como el GABA (Peña y Tapia, 1999).

La acción del ácido glutámico como neurotransmisor se debe a su capacidad para activar receptores específicos en la membrana postsináptica, a través de los cuales estos permiten el paso de iones. Los receptores al ácido glutámico se dividen farmacológicamente en dos grupos: los receptores sensibles a N-metil-D-aspartato (receptores tipo NMDA), y los receptores no sensibles a este compuesto (receptores no NMDA). Al ser activados por el ácido glutámico, ambos tipos de receptores permiten el paso de cationes, a través de la membrana. Sin embargo, se diferencian en que los receptores tipo NMDA son mucho más permeables al catión calcio que los no-NMDA (Peña y Tapia, 1999).

La neurotransmisión mediada por el ácido glutámico es fundamental en el funcionamiento del SNC, ya que participa en un gran número de procesos nervioso, tales como el desarrollo y maduración de las neuronas, la percepción, el control

motor, el aprendizaje y la memoria, razón por la cual no debe sorprender que distintas alteraciones en la transmisión glutamatérgica tengan incidencia en varios padecimientos neurológicos y psiquiátricos, tales como la epilepsia (Peña y Tapia, 1999).

Una de las hipótesis más sólidas que explican el origen de la epilepsia es la de cierto desequilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y la excitadora en alguna región cerebral, trastorno que posiblemente tiene origen en la disminución de la actividad inhibitoria GABAérgica, en el aumento de la actividad del ácido glutámico o en la combinación de ambos factores (Peña y Tapia, 1999).

Existen muchas evidencias que indican la participación del ácido glutámico en la patogenia de la epilepsia. Se han registrado índices elevados de aminoácidos excitadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes epilépticos, y algunos tipos de crisis epilépticas pueden ser controlados con antagonistas glutamatérgicos. Se ha mostrado que los niveles de ácido glutámico extracelular se encuentran elevados en los focos epilépticos y que estos niveles pueden aumentar durante una crisis, además de que en animales de experimentación se ha observado que mientras los antagonistas glutamatérgicos son convulsionantes, los antagonistas glutamatérgicos tienen notables efectos anticonvulsionantes (Peña y Tapia, 1999).

Al ser el GABA el trasmisor inhibitorio más importante y más distribuido en el SNC de los mamíferos, cambios en sus acción postsináptica poseen profundos efectos sobre la excitabilidad neuronal. De aquí la importancia de la inhibición mediada por GABA y su relación con la epilepsia, ya que cuando existe un desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores sobreviene la crisis (Feria y cols., 1995).

## *FARMACOLOGIA DE LA EPILEPSIA*

Los fármacos antiepilépticos se caracterizan por disminuir la hiperexcitabilidad cerebral, una neurona puede mostrar actividad exagerada por mecanismos ligados a neurotransmisores, a canales iónicos o a ambos. Existen distintas formas de modificar la excitabilidad neuronal, propiedad en la que se basan los fármacos antiepilépticos para ser considerados con utilidad terapéutica (Brailowsky, 1995).

### *1) AGONISTAS DEL GABA Y LA GLICINA*

El GABA y la glicina son los inhibidores predominantes en el cerebro; cualquier factor que favorezca su acción, será anticonvulsivo. Muchos anticonvulsionantes interactúan con el receptor GABA<sub>A</sub> como el caso de los barbitúricos, benzodiazepinas, valproato, del gabapentin y de la tiagabina (Brailowsky, 1999).

### *2) ANTAGONISTAS DEL GLUTAMATO Y EL ASPARTATO*

La administración sistémica de ácido glutámico frecuentemente produce convulsiones en distintos modelos experimentales de epilepsia, ya que produce un incremento en la excitabilidad neuronal. En relación con el efecto que ejercen diversos antagonistas del ácido glutámico y del ácido aspártico sobre la producción de convulsiones, se ha visto que el ácido 4-fosfonobutírico, análogo y antagonista del glutámico, bloquea o previene completamente las manifestaciones epilépticas inducidas por cobalto en la corteza sensoromotora de la rata, además, esto no se acompaña de un incremento en la liberación de transmisores inhibidores (Feria, 1995).

El ácido glutámico es el neurotransmisor excitador mas abundante en el SNC, ya que, además de su función neurotransmisora, forma parte del glutatión, de péptidos y proteínas, y participa en el metabolismo de distintas biomoléculas. La acción del ácido glutámico como neurotransmisor se debe a su capacidad para activar receptores específicos en la membrana postsináptica, a través de los cuales éstos permiten el paso de iones (Peña y Tapia, 1999).

Hasta la fecha, se han descrito al menos cinco subtipos del receptor a glutamato, tres de ellos se han definido por los efectos excitadores de agonistas específicos: NMDA, kainato y quisqualato y sus antagonistas específicos. Un cuarto receptor, el de l-2-amino-4-fosfonobutirato (AP4), que parece representar a un autorreceptor inhibitorio, y un quinto receptor activado por el ácido transaminociclopentanodicarboxílico, y que constituye un receptor metabotrópico, dado que tiene efectos sobre el metabolismo de los derivados fosforados intracelulares (Brailowsky, 1995).

La neurotransmisión mediada por el ácido glutámico es fundamental en el funcionamiento del SNC, ya que este neurotransmisor participa en un gran número de procesos nerviosos, tales como el desarrollo y maduración de la neurona, el control motor, el aprendizaje y la memoria, razón por la que no debe sorprender que distintas alteraciones en la transmisión glutamatérgica tengan incidencia en la epilepsia (Peña y Tapia, 1999).

### 3) *CANALES IÓNICOS*

Otra posibilidad de regular la excitabilidad neuronal es por la modificación de los canales iónicos gracias a los cuales la neurona es una célula excitable capaz de transmitir y almacenar información. Los principales canales iónicos asociados a la

excitabilidad neuronal son los de sodio y calcio. Si disminuyen los movimientos de sodio a través de estos canales, disminuye la capacidad de la fibra nerviosa para acarrear señales de alta frecuencia, que son los que intervienen en la generalización de las crisis epilépticas. Por otro lado existen varios tipos de canales de calcio, cada uno con características funcionales y farmacológicas distintas. Se han descrito bloqueadores de uno de los tipos de ellos (el "T") que disminuye o bloquea las crisis de ausencias (Brailowsky, 1999).

Existen fármacos específicos para cada tipo de crisis, y otros que pueden controlar varios tipos de crisis. Cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas. Estas últimas pueden reducirse con una dosificación adecuada, gradual y controlada. Debe usarse un solo agente hasta las dosis toleradas, únicamente en el caso en que un fármaco no sea eficaz para controlar la crisis puede intentarse una combinación. En el cuadro 5 se muestran los principales fármacos para tratar los distintos tipos de crisis (Brailowsky, 1999).

Cumplir con el régimen prescrito es un problema de primer orden, dada la necesidad de tratamiento a largo plazo, que en el caso de muchos agentes terapéuticos conlleva efectos adversos. Aunque se cuenta con muchos recursos terapéuticos, hoy se presta gran atención a criterios novedosos, muchos de estos se ocupan de la dilucidación de los mecanismos celulares y moleculares de la hiperexcitabilidad, aspectos que parecen ofrecer objetivos específicos para los nuevos tratamientos (Goodman y Gilman, 1999).

<b>TIPO DE CRISIS</b>	<b>PRIMERA ELECCIÓN</b>	<b>SEGUNDA ELECCIÓN</b>
<b>GENERALIZADAS</b>		
tónico-clónicas	Fenitoina valproato	carbamazepina fenobarbital primidona
mioclónicas	valproato	clonazepam fenobarbital primidona
atónicas	felbamato valproato	clonazepam fenobarbital
ausencias	etosuccimida valproato	clonazepam
<b>PARCIALES</b>		
simples y complejas	carbamazepina  fenobarbital	felbamato fenitoina gabapentin lamotrigina primidona topiramato valproato vigabatrin
simples que se convierten en generalizadas	carbamazepina fenitoina gabapentin	felbamato fenobarbital lamotrigina primidona topiramato valproato vigabatrin

**CUADRO 5. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA (BRAIOWSKY, 1999).**

## **MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA**

Hasta la fecha, las consideraciones éticas para experimentar en el cerebro de pacientes epilépticos humanos, mediante técnicas invasoras o ensayos farmacológicos, han sido la principal restricción que ha dificultado el conocimiento de los mecanismos intrínsecos del origen y difusión de las crisis epilépticas en el cerebro humano, lo cual ha creado la necesidad de buscar modelos experimentales de epilepsia que semejen a la epilepsia humana.

Los modelos experimentales de epilepsia han brindado muchos conocimientos no solo acerca del trastorno mismo sino en general sobre el funcionamiento del SNC. La mayoría de los aspectos conocidos de la epilepsia y de los fármacos anticonvulsionantes han sido conocidos gracias al uso de modelos experimentales de epilepsia.

Los modelos experimentales de epilepsia son necesarios para:

- 1) Estudiar la patofisiología de las epilepsias o crisis epilépticas
- 2) Estudiar los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos utilizados en la clínica
- 3) Estudiar las alteraciones en la eficacia de los fármacos durante el tratamiento crónico
- 4) Estudiar los mecanismos de resistencia de las crisis a los fármacos
- 5) La búsqueda de nuevos fármacos antiepilépticos.

Un buen modelo de epilepsia debe replicar en lo posible las condiciones que se presentan en la epilepsia clínica en el humano, sin embargo, aún no existe un modelo ideal, las desventajas generales de los modelos experimentales de epilepsia son:

- 1) La epilepsia no es solo una enfermedad, existen distintos tipos de epilepsia y hasta la fecha no existe un solo modelo que represente todos los tipos de crisis epilépticas.
- 2) Una convulsión se caracteriza tanto por síntomas físicos como conductuales y eléctricos y un modelo experimental de epilepsia no cumple todos estos requisitos.
- 3) La epilepsia tiene una etiología muy variada, lo cual limita la validez de un modelo.
- 4) Una de las mayores dificultades para estudiar los mecanismos del proceso epiléptico es que el inicio de la crisis en muchas formas de epilepsia generalizada en humanos y animales experimentales es repentina e impredecible.
- 5) La conducta animal y la humana tienen considerables diferencias, por lo que a veces no es posible evaluar satisfactoriamente las manifestaciones conductuales en los modelos experimentales de epilepsia, sobre todo si hay ausencia de actividad motora

Con base en estos factores y a las variables a estudiar se debe elegir correctamente el tipo de crisis que se requiere inducir y la utilidad del modelo según la información que se desee obtener.

Existen distintos criterios para clasificar y estudiar los modelos experimentales de epilepsia, una clasificación se encuentra basada en el tipo de crisis que se produce y otra clasificación, agrupa los modelos experimentales de epilepsia basándose en el procedimiento de inducción (Feria, 1995).

Los cuadros 6-A y 6-B muestran los distintos tipos de modelos experimentales de epilepsia que son comúnmente más empleados, dependiendo del tipo de crisis que se produzca, así mismo se indica si se producen crisis crónicas o crisis agudas.



En relación a éste, las crisis pueden inducirse por:

1) Estimulación química

Se han utilizado una gran variedad de compuesto para inducir crisis convulsivas, y son capaces de producir tanto crisis parciales como crisis generalizadas, y son administradas tanto por vía tópica como sistémica.

La administración de sustancias convulsionantes por vía sistémica es un procedimiento frecuentemente empleado, permite valorar los efectos de una serie de factores que afectan el umbral convulsivo en el SNC, como fármacos, lesiones cerebrales o predisposición genética, particularmente este tipo de modelos han sido útiles para identificar algunos fenómenos neuronales en los que se basan las crisis convulsivas, así como para evaluar nuevos anticonvulsionantes y ha llegado a tener aplicación en el diagnóstico de la epilepsia humana. El procedimiento que se sigue consiste en aplicar el agente por vía intraperitoneal, intravenosa o subcutánea. Generalmente los animales no se encuentran anestesiados, lo cual permite la evaluación de la conducta motora (Feria y cols., 1995).

Uno de los fármacos más utilizado es el pentilentetrazol (PTZ), un ciclo pentametenetetrazol, mejor conocido como metrazol o cardiozol. Se ha empleado por vía subcutánea o intravenosa en diferente dosis, en animales íntegros con una lesión epiléptica previa. Actúa en todo el SNC, pero es particularmente activo en regiones sensitivo-motoras de la corteza cerebral del mamífero. Este modelo es uno de los que se utilizan sistemáticamente en la primera fase de valoración de nuevos anticonvulsivos. Actúa particularmente en sinapsis excitatorias (Feria y cols., 1995).

En gatos, una dosis de 40 mg/kg. por vía intraperitoneal produce sacudidas mioclónicas de las extremidades anteriores que después se propagan a las

posteriores, en forma simultánea, se observa midriasis, movimiento del globo ocular, aumento en la frecuencia respiratoria, salivación y finalmente se observan crisis generalizadas.

Otra categoría de modelos experimentales en la que se emplean agentes químicos incluye la aplicación tópica de sustancias irritantes entre los que destacan compuestos como la bicuculina, la picrotoxina, la estricnina y la penicilina, así como algunos metales tales como aluminio, cobre y zinc. La aplicación de sustancias irritantes sobre la corteza cerebral tiene la ventaja de que el proceso epiléptico se encuentra en una zona restringida del tejido nervioso y generalmente se observa un efecto dosis-dependiente (Feria y cols., 1995).

Un último proceso de inducción de crisis epilépticas consiste en el retiro de un tratamiento de sustancias que producen efectos anticonvulsionante, se administran durante un determinado tiempo y al retirarlos aparecen convulsiones.

## 2) Estimulación eléctrica

La producción de actividad convulsiva mediante la aplicación de estímulos eléctricos es quizá uno de los métodos más antiguos dentro del estudio de las epilepsias. La naturaleza del estímulo -corriente eléctrica- permite establecer mejores estrategias de experimentación, es decir, el estímulo se puede controlar de tal forma que se apliquen intensidades de estimulación que siempre desencadenen crisis convulsivas (estímulos supraumbrales) o intensidades que permiten provocar cambios en el tejido nervioso de manera gradual. La estimulación eléctrica ofrece ciertas ventajas, una de ellas es que no se introducen objetos extraños y se pueden emplear tanto animales anestesiados como no anestesiados. Dentro de esta categoría

se encuentran el electrochoque y el Kindling (estimulación eléctrica repetida de baja intensidad).

## KINDLING

Uno de los modelos más interesantes desarrollados en la epilepsia experimental es la activación cerebral paroxística progresiva denominada "Kindling" por Goddard y cols en 1969, aunque fue descrita originalmente por Alonso de Florida y Delgado en 1958.

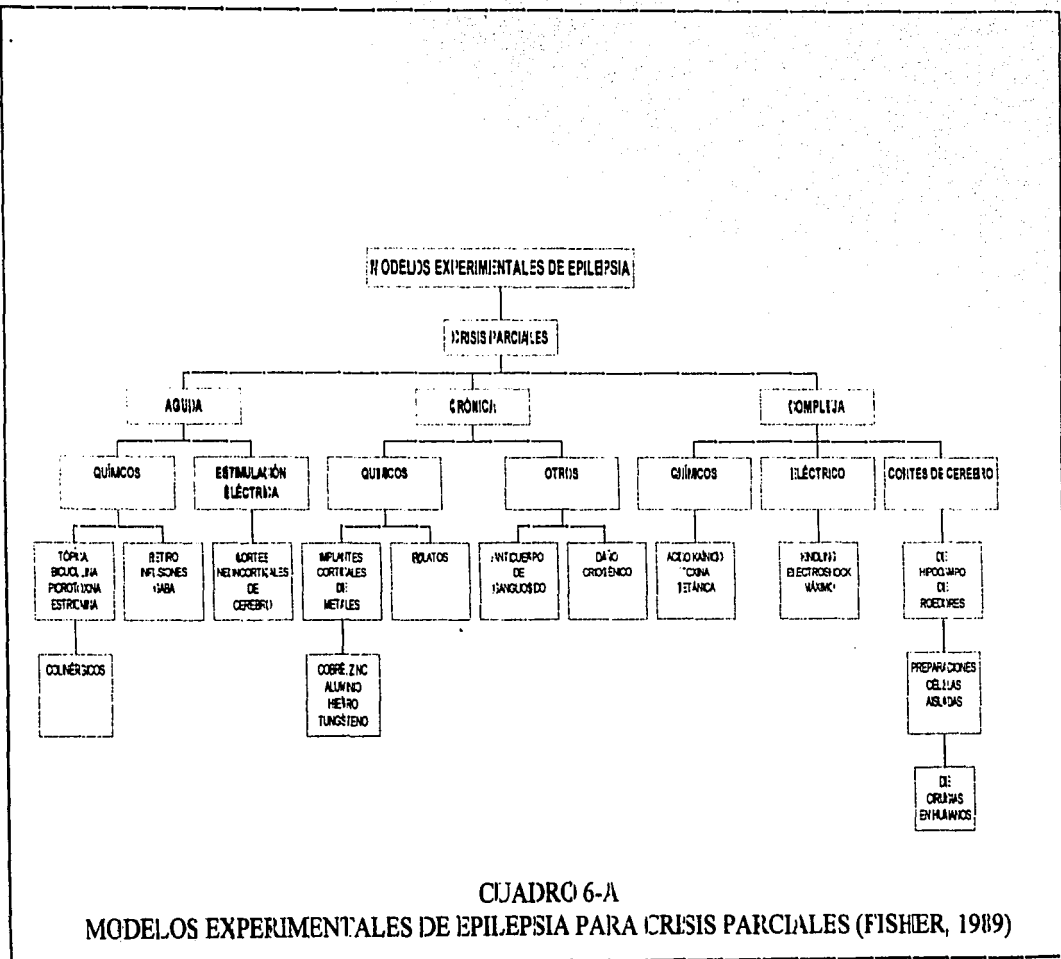
El kindling es un modelo de plasticidad neuronal en el que pulsos subumbrales repetidos del mismo estímulo resultan al argo plazo en cambios epileptiformes generalizados en el EEG asociado con el incremento en la severidad del comportamiento convulsivo. En el transcurso del fenómeno se observa un avance gradual en el patrón convulsivo que conductualmente se puede distinguir por estadios convulsivos cada vez mayores hasta alcanzar la crisis convulsiva generalizada.

El kindling inicialmente fue inducido por la estimulación eléctrica subumbral en la amígdala. Al implicar en el modelo la evolución progresiva de crisis más severas como respuesta a la administración eléctrica de un estímulo constante. El kindling puede ser inducido por una variedad de fármacos e incluso el electroshock. La respuesta a los estímulos depende del sitio de estimulación, fármaco utilizado, especie, cepa, edad y sexo del animal.

La respuesta final del kindling es la crisis convulsiva generalizada o "estado kindling". Una vez establecido el Kindling una futura estimulación provocará la

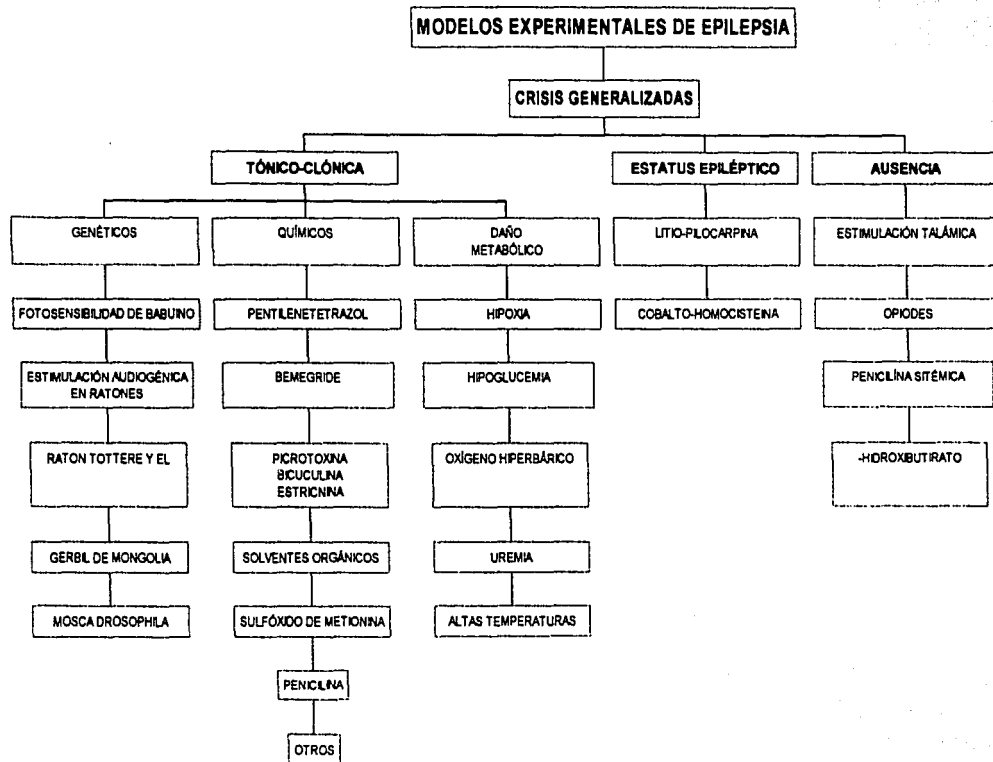
respuesta máxima incluso después de un intervalo de años o meses sin estimulación (Fisher, 1991).

Además recientemente se han utilizado distintas técnicas tanto genéticas como de cultivo tanto de tejido como de células aisladas para el estudio de la epilepsia, por ejemplo, se han utilizado distintas cepas de animales genéticamente predisuestas a sufrir epilepsia (Fisher, 1995).



3

CUADRO 6-A  
 MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA PARA CRISIS PARCIALES (FISHER, 1989)



CUADRO 6-B

MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA PARA CRISIS GENERALIZADAS

## **LA P4 Y SUS METABOLITOS EN LA EPILEPSIA**

Las hormonas, particularmente las esteroides, influyen en la probabilidad de ocurrencia de convulsiones. Desde el punto de vista clínico, el desarrollo de ciertos síndromes epilépticos, tales como las crisis de ausencia o la epilepsia juvenil mioclónica, temporalmente corresponden a alteraciones en el balance hormonal por ejemplo, durante la pubertad, distintas etapas del ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia, etapas que podrían influir en la frecuencia de las convulsiones, debido a que algunas mujeres presentan exacerbación de las convulsiones durante estos periodos (Morrell, 1992; Herzog, 1999), sin embargo, los mecanismos mediante los cuales los esteroides regulan la vulnerabilidad a sufrir convulsiones, aún no se conocen (Beyenburg, 2001).

Desde un punto de vista clínico, la influencia de las hormonas esteroides sobre el desarrollo de crisis epilépticas está mejor documentado en mujeres, por ejemplo en la epilepsia catamenial: (variación de la frecuencia de las convulsiones relacionada a cambios hormonales) (Herzog, 1997). En mujeres, existe un relación entre los niveles plasmáticos de P4 y la susceptibilidad a presentar convulsiones, mientras menores sean las concentraciones de P4, existe mayor susceptibilidad a presentarlas (Backstrom, 1984).

Cuando se determinan las concentraciones de estradiol y P4 en la epilepsia catamenial los niveles de estradiol son altos y los de P4 son bajos.

En el modelo de kindling, utilizando ratas hembras se ha observado que el estradiol disminuye el umbral límbico después de la descarga, mientras que la P4 ejerce el efecto contrario (Edwards y cols., 1999). Se ha sugerido que el aumento de espinas dendríticas y sinapsis axoespinales en células piramidales del hipocampo

podría contribuir a un incremento en la susceptibilidad a la actividad convulsiva límbica (Woolley y McEwen, 1993; Woolley 2000);

Existe considerable evidencia tanto clínica como en modelos experimentales de epilepsia de que la P4 posee actividad anticonvulsiva (Tauboll y cols., 1993). La P4 ejerce efectos anticonvulsivos tanto en modelos experimentales de epilepsia crónicos como en modelos agudos (Beyenburg, 2001) y también en humanos se ha probado que la P4 se encuentra relacionada con el desarrollo de crisis convulsivas (Beyenburg, 2001).

Existe una relación, observada tanto en animales de experimentación como en seres humanos, entre los distintos ciclos hormonales y la frecuencia de las convulsiones. Así, por ejemplo se observa una variación en la frecuencia de las convulsiones en seres humanos a lo largo del ciclo menstrual. Cuando se sigue el registro de convulsiones en mujeres epilépticas y se divide el ciclo en cuatro fases (menstrual, ovulatoria, lutea y folicular) se observa un incremento de las convulsiones durante la fase menstrual, 3 días antes de la menstruación o después de esta, lo cual confirma que en el síndrome premenstrual, caracterizado entre otros síntomas por una mayor susceptibilidad a sufrir convulsiones parece estar relacionado a niveles bajos de P4.

En las mujeres con epilepsia catamenial, las crisis son a menudo más frecuentes o intensas cuando las concentraciones de P4 son más bajas, como se observa durante la menstruación, además, las mujeres con tratamiento anticonceptivo hormonal no detectan cambios en la frecuencia o intensidad de las convulsiones durante el tratamiento (Herzog, 1997).



## *MENOPAUSIA Y EPILEPSIA*

En un estudio que se realizó para determinar la influencia de la menopausia y perimenopausia en la frecuencia de las convulsiones, se observó que de 42 mujeres que participaron en el estudio, 20 mujeres no sufrieron cambios en la frecuencia de las convulsiones, 17 demostraron disminución y 13 demostraron un incremento en la frecuencia de las convulsiones en la menopausia, sin embargo durante la perimenopausia de 39 mujeres que participaron en el estudio, 25 mostraron un incremento en la frecuencia de las convulsiones, 5 mostraron una disminución y 9 mujeres no detectaron variación, lo cual demuestra que durante la menopausia, etapa en la cual se sufren diversos cambios hormonales, entre ellos la disminución de los niveles de P4, la frecuencia de las convulsiones se incrementa debido a un desbalance hormonal (Harden, 1999).

## *EPILEPSIA Y EMBARAZO*

Aún no se entiende claramente la causa del aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo. El embarazo está asociado con un número de cambios fisiológicos, endocrinológicos y psicológicos, cualquiera o todos los cuales pudieran contribuir a disminuir el umbral de convulsión.

Así, cuando se monitoreó el número de convulsiones durante el embarazo se observa que 14 de 30 mujeres que participaron en el estudio mostraron exacerbación de las convulsiones; en 15 pacientes no hubo cambios y en una paciente disminuyeron las convulsiones; en las pacientes en las cuales aumentaron las convulsiones, también se observaron niveles bajos de P4 (Bag y cols., 1989).

Los niveles plasmáticos de P4 y estradiol aumentan gradualmente durante el embarazo, así como la excreción de estriol, estrona y estradiol. En distintos modelos experimentales de epilepsia se ha demostrado que los estrógenos tienen la capacidad de aumentar la susceptibilidad de los animales a convulsiones por electroshock máximo y las convulsiones clínicas se exacerban mediante la inyección intravenosa de estrógenos. Sin embargo la P4 puede disminuir la susceptibilidad en modelos experimentales de epilepsia y en humanos (Beyenburg, 2001).

### *CICLO ESTRAL Y EPILEPSIA*

Para conocer la influencia del ciclo estral sobre las convulsiones, utilizando ratas hembras WAG/RIJ, que son un modelo experimental de convulsiones generalizadas de ausencia, se determinó la relación entre la fase del ciclo estral y el número de descargas espontáneas en el EEG del tipo epileptiforme y se observó un mayor número de descargas durante el estro y el diestro cuando los niveles de P4 son bajos, que durante el proestro lo cual también apoya la idea de que niveles bajos de P4 se encuentran relacionados con la frecuencia a sufrir convulsiones (Van Luijtelaar y cols., 2001).

En otro experimento, en el cual se determinan las latencias, en diferentes etapas del ciclo estral, después de la inducción con picrotoxina, también se observan latencias más cortas durante el diestro, etapa más susceptible a sufrir convulsiones después de la inducción con picrotoxina, que durante el estro o el proestro (Tan M y Tan U, 2001). Así mismo, de manera interesante cuando se inducen convulsiones con ácido kaínico, también se observa una menor incidencia de ellas durante la segunda mitad del proestro que durante el diestro (Kokate y cols., 1996).

## *RETIRO DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA*

Cuando se retira el tratamiento de P4 después de 3 semanas se observa un incremento en el número de convulsiones en forma similar a cuando se retira el tratamiento con benzodiazepinas (Por ejemplo con el retiro del Diazepam) (Moran y Smith, 1998), observándose un incremento en la duración de las convulsiones y en la actividad convulsiva determinada por el factor severidad por frecuencia) así como una disminución en la latencia comparadas con el control (Moran y Smith, 1998).

Además, cuando se administran conjuntamente diazepam y P4, se retira el tratamiento después de tres semanas y se inducen convulsiones, mediante la inyección intraperitoneal del convulsionante picrotoxina o del agonista parcial inverso  $\beta$ -CC, se observa un mayor incremento en la duración de las convulsiones, una disminución en la latencia de las convulsiones y un incremento en la actividad convulsiva que cuando se administran por separado estos compuestos, lo cual sugiere que el diazepam y la P4 ejercen efectos sinérgicos. Este experimento, además, apoya la idea de que la P4 y sus metabolitos reducidos poseen propiedades anticonvulsivas mediante un mecanismo similar al de las benzodiazepinas, lo que a su vez sugiere que estos neuroesteroides modulan al receptor GABA<sub>A</sub> mediante el mismo mecanismo utilizado por las benzodiazepinas (Moran y Smith, 1998).

De manera interesante, en mujeres epilépticas que suspenden el tratamiento con P4 de manera abrupta se observa una exacerbación en las convulsiones, al igual que durante el síndrome premenstrual. Así mismo, se ha descrito un incremento en la actividad convulsiva durante periodos de retiro endógeno de P4 en humanos, especialmente durante el periodo premenstrual (Backstrom y cols., 1984; Herzog, 1995). Los efectos del retiro de un tratamiento prolongado con P4, se ven

bloqueados cuando previamente se administra indometacina, la cual previenen el metabolismo de la P4 (Gallo y cols., 1993).

#### *P4 Y SUS METABOLITOS EN EL MODELO DE KINDLING*

Cuando se determina la actividad anticonvulsiva de la P4 en ratas maduras, no se ha observado que ésta posea efectos anticonvulsivos en el modelo de Kindling, sin embargo, cuando se utilizan ratas inmaduras, la P4 inhibe marcadamente la actividad de Kindling, previniendo la generalización de convulsiones, este estudio demuestra que la P4 posee un efecto sobre la excitabilidad neuronal dependiente de la edad (Holmes y cols., 1984).

La actividad ictal en ratas macho que fueron pretratadas con el metabolito  $3\alpha,5\alpha$ -THP y después fueron sometidas al Kindling se observa una disminución de la actividad ictal con respecto a los controles, lo cual sugiere que este neuroesteroide posee efectos anticonvulsivos (Frye, 1995).

#### *LA P4 Y SUS METABOLITOS EN DISTINTAS ESTRUCTURAS CEREBRALES RELACIONADAS CON LA EPILEPSIA*

En pruebas de laboratorio, la P4 ha mostrado efectos sobre la excitabilidad en la corteza cerebral, aumentando el umbral a las convulsiones. Una de las regiones más sensibles es la formación hipocampal, similar a otras estructuras temporolímbicas, muestra un bajo umbral de inducción de convulsiones (Schawartzkroin y McIntyre, 1997), esta estructura, al igual que otras estructuras límbicas muestran respuesta electrofisiológica ante la exposición a hormonas esteroides (Joels, 1997).

Existe evidencia de que el hipocampo humano es un órgano blanco para las acciones de los neuroesteroides además de que poseen distintas enzimas necesarias para el metabolismo y síntesis de la progesterona (Beyenburg y cols., 2001).

La región del cerebro relacionada con los efectos anticonvulsivos de la P4 y sus metabolitos aún no se conoce, sin embargo, el sitio de acción podría ser la formación reticular pontina, (PRF) zona activada durante las convulsiones (Frye, 2000).

La administración de P4 y  $3\alpha5\alpha$ -THP en la PRF de la rata, disminuye la incidencia de convulsiones tónico-clónicas, solo una de diez ratas con infusiones de metabolito presentó convulsiones, y 7 de 10 ratas con P4 presentaron convulsiones y aumento en la latencia, sin embargo la P4 no disminuye la incidencia de convulsiones tónico-clónicas comparada con el vehículo o con la disminución observada con su metabolito (Frye y cols., 2000).

Así mismo, al seguir los cambios en la actividad eléctrica del EEG cuando se administra P4 y su metabolito reducido  $3\alpha5\alpha$ -THP en la formación reticular pontina (PRF), se ha encontrado que su metabolito  $3\alpha5\alpha$ -THP reduce marcadamente la actividad ictal inducida por PTZ. La P4, aunque en menor grado, también reduce la actividad epileptiforme, pero en corteza motora tanto la P4 como su metabolito reducen la actividad ictal (Frye y cols., 2000).

Al determinar mediante radioinmunoanálisis (RIA) los niveles de  $3\alpha5\alpha$ -THP y P4 en la PRF en distintas etapas del ciclo estral de la rata, los cuales se sabe que muestran distinta susceptibilidad a las convulsiones, se observó que los niveles del metabolito en esta estructura son mayores durante el proestro, que es una etapa menos susceptibles de sufrir convulsiones que durante el diestro, lo cual sugiere que los efectos anticonvulsivos de la P4 en la PRF se deben a su metabolito reducido

(Frye y cols., 2000), además estos estudios sugieren que el sitio en el cual los metabolitos de la P4 ejercen su acción anticonvulsionante son en esta estructura, del SNC: la PRF, estructura de importancia en las convulsiones tónico-clónicas (Frye y cols., 2000).

Con el fin de investigar los efectos de la P4 en el modelo experimental de amígdala de rata el cual ofrece una excelente oportunidad de conocer el efecto de la P4 en la epilepsia parcial compleja (Mc Namara y cols., 1980), se evaluaron distintas dosis de P4 en ratas macho, observándose que la P4 sólo posee efectos convulsivos a dosis altas (75 mg/kg), y después de un tiempo de 10 minutos, lo cual sugiere que los efectos de la P4 se deben más a la acción de su metabolito que a las acciones de la P4 por si misma (Mohammad y cols., 1998).

Además, tratando de elucidar el mecanismo de acción por el cual se llevan a cabo los efectos anticonvulsivos de la P4 en este modelo experimental, se dió un pretratamiento tanto con el antagonista a P4 RU38486 (17 $\beta$ -hidroxi-11 $\beta$ -[4-dimetilaminofenil]-17 $\alpha$ -[1-propinil]-estra-4,9-dien-3-ona) como con el antagonista al receptor GABA $_A$  bicuculina. Así, con el compuesto RU38486 no se observó inhibición de la actividad anticonvulsiva de la P4, sin embargo con la bicuculina se observó una inhibición de los efectos anticonvulsivos de la P4. Estos resultados sugieren, que la P4 posee actividad anticonvulsiva via interacción con el receptor GABA $_A$  (Mohammad y cols., 1998).

Además, de este experimento se deduce que la P4 sólo posee efectos anticonvulsivos a dosis muy altas de P4, que tanto en ratas como en humanos produce sedación y cansancio (Herzog, 1986), lo cual reduce las posibilidades de utilizarla para el tratamiento de este tipo de crisis (Mohammad y cols., 1998).

La P4 en esta dosis probablemente previene la señal de disparo en la amígdala, u otras regiones del cerebro para impedir la generalización de las crisis, ya que se observó una reducción de la duración de la posdescarga, (Mohammad y cols., 1998).

El hecho de que dosis muy bajas demostraran efectos de sedación pero no efectos anticonvulsivos y que los efectos anticonvulsivos solo se observan a dosis muy altas, podría deberse a que los efectos convulsivos y sedantes se llevan a cabo a través de un mecanismo distinto (Mohammad y cols., 1998).

Se sabe que la P4 y sus metabolitos también actúan sobre el núcleo magno de rafe.. Cuando se colocan implantes de la P4 y su metabolito 5 $\alpha$ -reducido, se observa una menor incidencia de convulsiones mioclónicas y una menor actividad en el EEG después de la administración de metrazol, además, se determinaron los niveles de P4 y de su metabolito y se observaron niveles mas altos del metabolito, seguidos de los niveles de P4, en comparación con los controles (Frye y Muscatiello, 2001).

### *IMPORTANCIA DEL METABOLISMO DE P4 Y SUS EFECTOS ANTICONVULSIVOS*

Ciertos esteroides pueden alterar rápidamente la excitabilidad de la membrana, a través de la unión sobre canales iónicos (McEwen, 1991; Schumacher, 1990). Algunos de estos esteroides pueden ser sintetizados y acumulados en el SNC independientemente de su fuente periférica, y son definidos como neuroesteroides (Baulieu, 1998).

Muchos experimentos se han realizado con el fin de investigar si los efectos anticonvulsivos de la P4 son debidos al metabolismo de la P4 o las acciones de la hormona por si misma (Beyenburg, 2001). Es importante considerar el metabolismo

de P4, debido a que, como ya se revisó anteriormente, la P4 y sus metabolitos poseen distintos mecanismos de acción. Distintos experimentos han propuesto que la P4 posee efectos anticonvulsivos, pero sus metabolitos regulan estos efectos (Herzog, 1995).

Existen muchas evidencias que indican que los efectos anticonvulsivos de la P4 se deben más a su metabolito  $3\alpha,5\alpha$ -THP que a la hormona por si misma. Después de 40 a 80 segundos de la aplicación local de  $3\alpha,5\alpha$ -THP a células de Purkinje se observa un aumento en la inhibición mediada por GABA en un 121%, en contraste, el aumento observado cuando se administra P4 es solo de un 83%, y solo después de 9 minutos, tiempo suficiente para que se forme el metabolito  $3\alpha,5\alpha$ -THP y además, al administrar un inhibidor de la  $5\alpha$ - reductasa no se observan estos efectos (Frye, 1995).

La administración *in vivo* de P4 demuestra ser eficaz para modular al receptor  $GABA_A$  (Schweizer y cols., 1995), la P4 por si misma se une débilmente a este receptor, pero su metabolito alopregnenolona es 500 veces más potente que la P4 para modularlo, y 500 veces más potente que el valium (Majewska, 1992). Sin embargo, se ha demostrado que otros metabolitos como el sulfato de pregnenolona, son moduladores alostéricos negativos del receptor  $GABA_A$  (Majewska y cols., 1986).

Dado que  $3\alpha,5\alpha$ -THP es mucho más potente que la P4 para modular el receptor a GABA, los metabolitos podrían tener una mayor influencia sobre las funciones cerebrales, especialmente en focos epilépticos (Bellei y cols., 1990).

Se ha demostrado que la formación de pregnenolona a mevalonolactona es regulada por la unión del inhibidor al diazepam, un polipéptido que es abundante en



células esteroidiogénicas. Por lo tanto, la esteroidiogénesis en el SNC se encuentra relacionada con la farmacología de las benzodiazepinas.

Estudios post mortem han demostrado la existencia de distintas enzimas para la síntesis y conversión de la P4 en distintas estructuras cerebrales sin embargo, aún es necesario realizar estudios para obtener información acerca de la expresión altercada de los niveles de enzimas necesarias para la neurosteroidiogénesis y la epilepsia. Con base en estos conocimientos se puede pensar que una de las bases de la epilepsia se encuentra en la síntesis aberrantes o deficiencias en el metabolismo de la P4 (Beyenburg y cols., 2001).

### *MECANISMO DE ACCIÓN ANTICONVULSIVA*

Muchos mecanismos han sido postulados para explicar las propiedades anticonvulsivas de la P4. Se ha postulado que los efectos de los neuroesteroides sobre la susceptibilidad a sufrir convulsiones, se llevan a cabo a través de los siguientes mecanismos:

- a) Interacción con el receptor GABA<sub>A</sub>
- b) Regulación del voltaje de canales iónicos (por ejemplo inhibición de canal de calcio) (Gasior y cols., 1997)
- c) Modulación del receptor a NMDA, del ácido nicotínico, kainato, glicina y receptores SIGMA (Lambert y cols., 1995 Rupprecht y Holsboer, 1999; Mensah-Nyagan y cols., 1999; Zinder y Dar, 1999)
- d) Interacción con receptores de membrana acoplados a proteínas G (Orchinik y cols., 1992)
- e) Interacción con el RP (Rupprecht y cols., 1993)
- f) Disminución en el consumo de oxígeno por neuronas en cortes de cerebro

#### *P4, SUS METABOLITOS Y EL RECEPTOR AL GABA*

Uno de los mecanismos que ha sido ampliamente estudiado es la interacción de P4 con el receptor  $GABA_A$ , al igual que la interacción de sus metabolitos con este receptor (Orchnick y cols., 1992; Majewska y cols., 1992; Paul y Purdy, 1992).

Se han descrito dos tipos de receptor al GABA:  $GABA_A$  y  $GABA_B$ , para el primero, el agonista específico es el muscimol, y el antagonista la bicuculina, para el receptor  $GABA_B$  el agonista específico es el baclofen y el antagonista el flaclofén. La ocupación por un agonista al receptor  $GABA_A$  produce aumento en la permeabilidad membranal al cloro, en cambio la activación del receptor  $GABA_B$  por un agonista da lugar a la activación de segundos mensajeros de la familia de proteínas G (Brailowsky, 1995).

El receptor a  $GABA_A$  muestra los siguientes sitios:

- 1) Sitio para el receptor GABA
- 2) Sitio sensible a la modulación por picrotoxina
- 3) Sitio sensible a la modulación por barbitúricos
- 4) Sitio para el receptor de benzodiazepinas
- 5) Un canal de cloro

Muchos fármacos antiepilépticos actúan incrementando la actividad del neurotransmisor inhibitor  $GABA_A$  y se ha observado que la P4 y sus diferente metabolitos también poseen esta propiedad a través de sus acciones sobre el receptor  $GABA_A$  activando el canal de cloro del receptor  $GABA_A$ . Se ha observado un aumento en la frecuencia y apertura del canal de cloro, ya que estos esteroides desplazan al t-butilrilciclofosforotionato (TBPS) (Patchev y cols., 1994) y aumentan

la unión de muscimol y benzodiazepinas regulando positivamente el receptor GABA<sub>A</sub> y aumentando los efectos GABAérgicos (Majewska y cols., 1986).

Además, la coexistencia de receptores GABA<sub>A</sub>, así como receptores a hormonas esteroideas han sido descritas en distintas regiones cerebrales (Tohgi y cols., 1995; Herzog, 1999; Morrell, 1992; Beyenburg y cols., 2001) principalmente en estructuras límbicas, relacionadas con el desarrollo de crisis epilépticas (Schumacher, y cols., 1999).

Así, utilizando el modelo experimental de epilepsia Kindling, cuando se administra el agonista específico al receptor para GABA bicuculina, los efectos anticonvulsivos de la P4 son bloqueados (Mohammad y cols., 1998); sin embargo, cuando se administra el antagonista a P4 RU38486, las propiedades anticonvulsivas de la P4 no se ven bloqueadas, estos resultados sugieren que los efectos anticonvulsivos de la P4 no dependen de la unión al RP (Mohammad y cols., 1998).

Se ha postulado que la P4 y sus metabolitos alteran la excitabilidad de la neurona a través de una interacción alostérica con un posible sitio de reconocimiento a hormonas esteroideas sobre el complejo receptor GABA-canales iónicos, esta unión permite aumentar o disminuir los efectos de GABA, la inhibición aumenta la susceptibilidad a sufrir convulsiones, mientras que la potenciación de los efectos GABAérgicos produce efectos anticonvulsionantes (Paul y Purdy, 1992).

En cuestión de unos cuantos segundos tras la aplicación de 3 $\alpha$ 5 $\alpha$ -THP hay una marcada disminución en la actividad epileptiforme interictal, este corto tiempo sugiere que este metabolito, posee actividad anticonvulsiva a través de efectos directos sobre la membrana neuronal. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con P4 incrementa la unión a muscimol en distintas áreas del SNC, donde no se expresa

el RP lo cual sugiere que los efectos de P4 pueden ser debidos al metabolismo de P4 y a su subsecuente acción sobre el receptor de GABA<sub>A</sub> (Frye, 1995). Sin embargo, aunque se ha postulado que actúan reconociendo un solo sitio en el receptor GABA<sub>A</sub>, el sitio específico de unión aun no ha sido determinado (Beyenburg, 2001).

#### *RECEPTORES NMDA Y P4*

También los receptores a NMDA y a glicina son sensibles a la modulación por neuroesteroides (Rupprecht y cols , 1996).

Algunos neuroesteroides aumentan los efectos de distintos neurotransmisores, tales como el glutamato y la glicina, y esto contribuye al aumento en la excitabilidad neuronal, sin embargo, otros neuroesteroides protegen de las convulsiones producidas por el NMDA (Herzog, 1999), la acción anti-NMDA de los neuroesteroides puede ser clínicamente importante, ya que la excitación por NMDA esta involucrada en la actividad convulsiva (Chapman, 2000), se ha postulado que los neuroesteroides ejercen su actividad anticonvulsiva a través del receptor sigma (Bergeron y cols., 1996), ya que la administración intraventricular o intraperitoneal de alopregnenolona y sulfato de pregnenolona a ratones, protege de las convulsiones inducidas por N-metil-D- aspartato (Czlonkowska y cols., 2000).

#### *CANALES DE CALCIO Y P4*

Algunos neuroesteroides inhiben el paso de voltaje de los canales de calcio, aumentando el flujo neuronal de calcio, por tanto los iones calcio juegan un papel importante en la iniciación y disparo de la actividad epiléptica (Gasior y cols., 1997).

## *CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS*

Dado que la P4 y sus metabolitos reducidos poseen efectos anticonvulsivos, el desarrollo de estos neuroesteroides como nuevos medicamentos anticonvulsivos es una alternativa terapéutica (Beyenburg, 2001).

Cuando se administra una infusión intravenosa de P4 para obtener concentraciones similares a la de la fase lútea a siete mujeres con convulsiones parciales; cuatro mostraron una disminución significativa en la frecuencia de las espigas interictales (Morell, 1996).

En las mujeres con epilepsia se han observado distintas disfunciones reproductivas, tales como amenorrea, oligomenorrea, o intervalos entre los ciclos anormalmente más cortos o más largos (Herzog, 1986). Estos trastornos menstruales son caracterizados por una inadecuada fase lútea, en la cual se observa una inadecuada secreción de P4 durante la segunda mitad del ciclo menstrual (Herzog, 1997). En una inadecuada fase lútea normalmente se observan elevadas concentraciones de estradiol/P4, las cuales se han asociado con una mayor frecuencia de convulsiones (Herzog, 1995).

Se ha reportado que la terapia con P4 ejerce efectos significativos anticonvulsivos en mujeres con epilepsia del lóbulo temporal y una inadecuada fase lútea (Backstrom y cols., 1984; Herzog y cols., 1986).

En un estudio en el cual se empleó P4 como tratamiento en mujeres con epilepsia parcial compleja y convulsiones secundariamente generalizadas con origen en el lóbulo temporal y mostraban exacerbación de las convulsiones durante la fase lútea del ciclo menstrual refractaria al tratamiento, se observó que en 72% de las mujeres hubo una disminución del número de convulsiones, comparando el número de

convulsiones que se presentaban antes del estudio y en general fue bien tolerada, ya que solo dos mujeres no toleraron la P4, pero el problema se resolvió retirando un día el tratamiento, así, en ausencia de una adecuada respuesta a la terapia clásica anticonvulsiva y una inadecuada fase lútea el tratamiento hormonal con P4 representa una buena opción. De manera similar cuando se utiliza el derivado sintético de la P4 depomedroxiprogesterona, también se observa un efecto anticonvulsivo (Mattson y cols., 1984).

En mujeres con epilepsia focal, la infusión intravenosa de P4 produce una significativa disminución en la frecuencia de las espigas (Bäckström y cols., 1984). El tratamiento con P4 disminuye la reducción de convulsiones en epilepsia focal intratable y exacerbación de epilepsia catamenial (Herzog, 1999).

En pacientes con ciclos anovulatorios, la suplementación de P4 durante la segunda mitad del ciclo o la conversión a ciclos ovulatorios (con clomifeno) podría reducir significativamente la frecuencia de convulsiones (Herzog, 1999).

En estudios con animales y en contraste con los resultados obtenidos *in vitro*, se ha demostrado que la P4 regula la transmisión GABAérgica (Smith, 1989). Sin embargo, en un reciente estudio en el cual se empleo P4 microionizada, no se demostró un efecto anticonvulsivo en las pacientes que sufren convulsiones.

En estudios preclínicos, en los cuales se han empleado los metabolitos reducidos de la P4, así como el neuroesteroide sintético ganaloxxona, se ha observado que posee efectos anticonvulsivos en diferentes modelos experimentales (Gasior y cols., 1999).

La ganaloxxona es miembro de una nueva clase de neuroesteroides llamada epalonas, las cuales modulan alostéricamente el complejo del receptor GABA<sub>A</sub>. La ganaloxxona se encuentra químicamente relacionada a la P4, pero no posee la actividad hormonal clásica de la P4 (Gee y cols., 1995; Carter y cols., 1997; Gasior y cols., 1999). Se ha demostrado que la P4 posee efectos anticonvulsivos en diversos modelos experimentales, tales como Kindling y en diversos modelos empleando tanto agentes convulsivos químicos como estímulos eléctricos (Gasior y cols., 1999; Liptakova y cols., 2000; Reddy y Rogawski, 2000), sin embargo en estudios con animales se han observado distintos efectos adversos, cuando se administra crónicamente durante 7 días, además de que induce tolerancia cruzada cuando se administra junto con diazepam la cual es comparable en magnitud, a la producida por la administración de diazepam (Reddy y Rogawski, 2000). Un punto importante a considerar consiste en que cuando se administra la pregnenolona no se observa reacción de tolerancia con una dosis intermitente crónica, esto sugiere que no con todos los neuroesteroides se desarrolla reacción de tolerancia similar a la observada con las benzodiazepinas (Reddy y Rogawski, 2000).

En distintos estudios con humanos en los cuales se ha utilizado la ganaloxxona se han obtenido resultados bastante prometedores, ya que en una prueba con 96 voluntarias sanas se observó una buena tolerancia (Monaghan y cols., 1997) y efectividad en pacientes con epilepsia (Shields y cols., 1997). Adicionalmente, se han encontrado buenos resultados con el tratamiento de ganaloxxona, en el tratamiento de los espasmos infantiles intratables, ya que en un estudio disminuyó la frecuencia de las convulsiones en un 50% en 33% de 16 niños que sufren de espasmos infantiles médicamente intratables y los efectos adversos que se observaron fueron mínimos, sólo en un 10%, tales como somnolencia, diarrea, nerviosismo y vomito y la tolerancia con una dosis de 36 mg/kg. día fue aceptable (Kerrigan y cols., 2000).

Recientemente se ha estudiado la monoterapia con ganalojona, en un estudio doble ciego, como tratamiento prequirúrgico. La tolerancia fue similar a la observada con el placebo y mostró significativa actividad antiepiléptica. La ganalojona fue administrada en una dosis de 1500 mg el primer día, y 1850 mg desde el día dos hasta el día 8 (Laxer y cols., 2000).

Por tanto, a pesar de la limitada experiencia en el tratamiento de la epilepsia los estudios clínicos sugieren que la ganalojona es efectiva, bien tolerada y con un mínimo de efectos adversos.

Así mismo, cuando se utiliza el acetato de medroxiprogesterona en mujeres que presentaban amenorrea y sufrían convulsiones intratables, de 14 mujeres que presentaban convulsiones, 11 mostraron mejoría, para el tratamiento de la epilepsia (Matsson y cols., 1984).

Debido a las propiedades moleculares de los neuroesteroides, se puede pensar en ellos como una gran esperanza en neuropsicofarmacología, sin embargo, su poca solubilidad representa un obstáculo para el desarrollo de agentes terapéuticos.



## **PERSPECTIVAS**

Debido a que aún no se conoce el mecanismo de acción mediante el cual la P4 y sus metabolitos afectan la susceptibilidad a sufrir convulsiones, el desarrollo de nuevos experimentos para conocer su mecanismo de acción ofrece un campo de desarrollo muy amplio. El conocimiento del mecanismo molecular involucrado en las acciones de la P4 y sus metabolitos en el SNC contribuye al conocimiento de los procesos bioquímicos y fisiológicos que desencadenan las crisis epilépticas, lo cual ofrece alternativas para el tratamiento de la epilepsia, además aún se requiere conocer el papel de las distintas isoformas del RP en la epilepsia.

Otro aspecto importante que requiere ser estudiado es la interacción de la P4 y sus metabolitos con los distintos neurotransmisores, así como con sus respectivos receptores y su relación con el desarrollo de crisis convulsivas.

Así como es importante conocer el mecanismo de acción, igual de importante es conocer el metabolismo de la P4, para conocer aspectos bioquímicos-fisiológicos relacionados con la epilepsia, ya que aún requiere ser estudiado con más detalle el papel del metabolismo de la P4 en el desarrollo de la epilepsia, para conocer aspectos tales como si la epilepsia se debe a la síntesis aberrante de alguna o algunas enzimas en estructuras relacionadas con el origen de la epilepsia. La importancia del metabolismo de la P4 es importante para el uso de estos neuroesteroides en neuropsicofarmacología.

Debido a que no se saben todas la estructura sobre la cual la P4 y sus metabolitos ejercen sus efectos anticonvulsivos, es factible realizar investigaciones para elucidar este aspecto.

## **CONCLUSIONES**

La P4 y sus metabolitos poseen distintas funciones del SNC, entre las que destacan su papel anticonvulsivo. La relación que existe entre los distintos ciclos hormonales (tanto en humanos como en distintos animales de experimentación), y los niveles de P4 con la susceptibilidad a sufrir convulsiones demuestran la importancia de la P4 para el control de las crisis epilépticas. Los efectos anticonvulsivos de la P4 se deben principalmente al metabolismo que esta sufre en las distintas estructuras cerebrales, donde ejerce sus múltiples acciones, y aunque aún no se sabe con exactitud los mecanismos a través de los cuales ejercen sus acciones anticonvulsivas, distintos experimentos demuestran que el mecanismo más probable es a través de la modulación alostérica del receptor GABA<sub>A</sub>.

## REFERENCIAS

1. Arbogast LA, Vogt JL. Progesterone reverses the estradiol induced decrease in tyrosine hidroxylyase m RNA levels in arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*. 1993. 58: 501-510.
2. Arbogast LA, Voogt JL. Progesterone suppresses tyrosine hidroxylyase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nucleus on proestrus. *Endocrinology*. 1994. 135: 343-350.
3. Bäckström T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol. Scand*. 1984. 69: 240-248.
4. Bag S, Behari M, Ahuja GK, Karmarkar MG Pregnancy and epilepsy.. *Epilepsy Res*. 1989. 3: 100-106.
5. Bai W, Weigel NL. Phosphoylation and steroid hormone action. *Vitam Horm*. 1995. 51: 289-313.
6. Baulieu EE, Godeau JF, Schorderet M, Slatkine S. Steroid induced meiotic division in *Xenopus laevis* oocytes: surface and calcium. *Nature*. 1978. 275: 593-598.
7. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1998. 23: 963-987.
8. Batra S, Iosif S. Progesterone receptors in human vaginal tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 1985. 153: 524-528.
9. Bayliss Da, Milhorn De. Cronic estrogen exposure maintains elevated levels of progesterone receptor mRNA in guinea pig hypothalamus. *Mol Brian Res*. 1991. 10: 167-172.
10. Beck CA, Weigel NL, Moyer ML, Nordeen SK, Edwards DP. The progesterone antagonist RU486 acquires agonist activity upon stimulation of cAMP signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. 90: 4441-4445.

11. Bellei D, Lan NC, Gee KW. Anticonvulsant steroids and the GABA/benzodiazepine receptor-chloride-ionophore complex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990. 14: 315-322.
12. Bethea CI, Widmann AA. Differential expression of progesterin receptor isoforms in the hypothalamus, pituitary and endometrium of rhesus macaques. *Endocrinology.* 1998. 139: 677-687.
13. Bergeron R, De Montigny C, Debonnel G. Potentiation of neuronal NMDA, response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci.* 1996. 16: 1193-1202.
14. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Baver J, Watzka M, Blümcke I, Bidlingmaier F, Elger CE. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2001. 44: 141-153.
15. Beyer C, González-Mariscal G. Effects of progesterone and natural progestins in brain. In: Negro Vilar A, Pérez-Palacios G. *Reproduction, growth and development* New York. Raven Press. 1991: 199-208.
16. Bitran D, Hilvers RJ, Kellog CK. Anxiolytic effects of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ [  $\beta$  ]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are effective at the GABA receptor. *Brain Res.* 1991. 561: 157-161.
17. Blaustein JD, Feder HH. Nuclear progesterin receptors in guinea pig brain measured by an in vitro exchange assay after hormonal treatments that affect lordosis. *Endocrinology.* 1980. 106: 1061-1069.
18. Blaustein JD, Turcotte JC. Estradiol-induced progesterin receptor immunoreactivity is found only in estrogen receptor-immunoreactive cells in guinea pig brain. *Neuroendocrinology.* 1989. 49: 454-461.
19. Blondeau JP, Baulieu EE. Progesterone receptor characterized by photoaffinity labelling in the plasma membrane of *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem J.* 1984. 219: 785-792.
20. Brailowky S. *Epilepsia (enfermedad sagrada del cerebro)*. FCE. La Ciencia para Todos 170. México DF. 1999.

21. Brailowky S. Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. FCE. La Ciencia desde México. 130. México. DF. 1995.
22. Brown TJ, Moore MJ, Blaustein JD. Maintenance of progesterone-facilitated sexual behavior in female rats requires continued hypothalamic protein synthesis and nuclear progesterin-receptor occupation. *Endocrinology*. 1987. 12: 298-304.
23. Camacho-Arroyo I, Ruiz A, Gamboa-Domínguez A, Pérez Palacios G, Cerbón MA. Immunohistochemical localization of intracellular progesterone and glucocorticoid receptors in the rabbit lung. *J Endocrinol*. 1994. 142: 311-316.
24. Camacho-Arroyo I, Pérez-Palacios G, Cerbón MA. Cambios en la expresión génica del receptor a progesterona en la corteza cerebral y el hipotálamo del conejo. XXXIV reunión anual de la Sociedad mexicana de Nutrición y endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 1994. 202-204.
25. Camacho-Arroyo I, Pasapera AM, Pérez-Palacios G, Cerbón MA. La progesterona y sus metabolitos en el funcionamiento del sistema nervioso central. *Rev Invest Clin*. 1995. 47: 329-340.
26. Camacho-Arroyo I, Pasapera AM, Cerbón MA. Regulation of progesterone receptor gene expression by sex steroid hormones in the hypothalamus and the cerebral cortex of the rabbit. *Neurosci Lett*. 1996. 214: 25-28.
27. Camacho-Arroyo I, Guerra-Araiza C, Domínguez R, Mendoza-Rodríguez CA, Cruz ME, Cerbón MA. C-fos expression pattern in the hypothalamus and the preoptic area of the rat during proestrus. *Life Sci*. 1998. 62: 1153-1159.
28. Carey MP, Aniszewski CA, Fry JP. Metabolism of progesterone in mouse brain. *J. Steroid Biochem Molec Biol*. 1994. 50: 213-217.
29. Carter RB, Wood PI, Wieland S, Hawkinson JE, Belelli D, Lambert JJ, White Hs, Wolf HH, Mirsadeghi S, Tahir SH, Bolger Mb, Lan Nc, Gee Kw. Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxoxone, a selective, high affinity, steroid modulator of the  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 280: 1284-1295.

30. Champman AG. Glutamate an epilepsy. *J Nutr.* 2000.130: 1043-1045.
31. Clarke R, Vander Beirghti W, Murphy RF. Reduction of the membrane fluidity of human breast cancer cells by tamoxifen and 17 $\beta$ estradiol. *J natl Cancer Inst.* 1990. 82: 1702-1705.
32. Collado ML, Rodríguez-Manzo G, Cruz ML. Effect of progesterone upon adenylate cyclase activity and AMP levels on brain areas. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985. 23: 501-504.
33. Canonaco M, O'Connor LH, Pfaff DV, McEwen BS. Longer term progesterone treatment induces changes of GABA A receptor levels in forebrain sites in the female hamster: quantitative autoradiography study. *Exp. Brain Res.* 1989: 77: 407-411.
34. Chiu R, Boyle WJ, Meek J, Smeal T, Hunter T, Karin M. The C-fos protein interacts with c-jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes. *Cell.* 1988. 54: 542-545.
35. Czlonkowska AL, Krzascik P, Sienkiewicz-Jarosz H, Siemiatkowski M, Szyndler J, Bidzinski A, Plaznik A. The effects of neurosteroids on picrotoxin-, bicuculline- and NMDA-induced seizures, and a hypnotic effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 2000. 67: 345-353.
36. D'Deyn PP, D'Hooge R, Marescau Y-Q.P. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 1992 12: 87-110.
37. Davis ME, Fugo NW. The cause of physiological basal temperature changes in women. *J. Clin. Endocrinol.* 1948.
38. De Ruiter PE, Teuwen R, Trapman J, Dijkema R, Brinkmann AO. Synergism between androgens and protein kinase-C on androgen-regulated gene expression. *Moll Cell Endocrinol.* 1995. 110: 1-6.
39. Debold JF, Frye CA. Progesterone and the neural mechanisms of hamster sexual behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 1994. 19: 563-579.

40. Duffy Md, Wells TR, Haluska JG, Stouffer RL. The ratio of progesterone receptor isoforms changes in the monkey corpus luteum during the luteal phase of the menstrual cycle. *Biol reprod.* 1997; 57: 693-699.
41. Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res.* 1999. 838: 136-150.
42. EL-Etr M, Akwa Y, Fiddes RJ, Robert P, Baulieu EE. A progesterone metabolite stimulates the release of gonadotropin-releasing hormone from GT1-1 hypothalamic neurons via the gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92: 3769-73.
43. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science.* 1988. 240: 889-895.
44. Feria Velasco A, Martinez de Muñoz D, Rubio D. *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario.* Trillas. 2da edición. México. 1995.
45. Fisher RS. Animals models of the epilepsy. *Brain Res Rev.* 1989. 14: 245-278.
46. Fisher RS. Animals models of the epilepsies. *Neurotransmitters and Epilepsy.* 1991. 61-76.
47. Frankfurt M, Gould E, Woodley CS, McEwen BS. Gonadal steroids modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamus neurons: a Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology.* 1990. 51: 530-535.
48. Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, Rickeis K, Paul SM. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology.* 1993. 58: 478-484.

49. Frye CA. The neurosteroid  $3\alpha, 5\alpha$ -TPH has antiseizure and possible neuroprotective effects in an animal model of epilepsy. *Brain Res.* 1995. 696: 113-120.
50. Frye CA, Muscatello  $3\alpha, 5\alpha$ -THP in the raphe magnus attenuates PTZ-induced myoclonic seizures. *Brain Res.* 2001. 24: 146-151.
51. Frye CA, Manjarrez J, Camacho-Arroyo I, Infusion of  $3\alpha, 5\alpha$ -THP to the pontine reticular formation attenuates PTZ-induced seizures. *Brain Res.* 2000. 881: 98-102.
52. Gallo MA, Smith SS. Progesterone Withdrawal decreases latency to and increases duration of electrified prod burial: a positive rat model of PMS anxiety. *Pharmacol. Biochem Behav.* 1993. 628: 897-904.
53. Ganong W. *Fisiología Médica. Manual Moderno.* 14va. edición. 1994. 693-750.
54. Gasior M, Carter RB, Goldberg SR, Witkin JM: Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J. Pharmacol. Exp.* 1997. 282: 543-553.
55. Gasior M, Carter RB, Goldberg SR, Witkin JM. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999. 20: 107-112.
56. Gee KW, McCauley LD, Lan NC. A putative receptor for neurosteroids on the  $GABA_A$  receptor complex: the pharmacological properties and therapeutic potential of epalons. *Crit Rev Neurobiol.* 1995. 9: 207-227.
57. Giangrande PH, Pollio G, McDonnell DP. Mapping and characterization of the functional domains responsible for the differential activity of the A and B isoforms of the human progesterone receptor. *J Biol Chem.* 1997. 272: 32889-32900
58. Gorski J, Toft D, Shyamala G, Smith D, Notides A. Hormone receptors: studies on the interaction of estrogens with the uterus. *Recent Prog Horm Res.* 1968. 24: 45-80.



59. Graham JD, Yeates C, Balleine RL, Harvey SS, Milliken JS, Bilous AM, Clarke CL. Characterization of progesterone receptor A and B expression in human breast cancer. *Cancer Res.* 1995. 55: 5063-5068.
60. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissue. – *Endocrine Rev.* 1997. 18: 502-518.
61. Giannopoulos G, Phelps DS, Munowitz P. Heterogeneity and ontogenesis of progestin receptors in rabbit lung. *J. Steroid. Biochem.* 1982 .17: 503-510.
62. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 1999. Panamericana.
63. Green IC, Howel SL, El Seifi S, Perrin D. Binding of  $^3\text{H}$  progesterone by isolated rat islets of Langerhans. *Diabetologia.* 1978. 15: 349-355.
64. Gronmeyer H, Control af transcription activation by steroid hormone receptors. *FASEB J:* 1992. 6: 2524-2529.
65. Guerra-Araiza C, Reyna-Neyra A, Salazar AM, Cerbón MA, Morimoto S, Camacho-Arroyo I. Progesterone receptor isoforms expression in the prepuberal and adult male rat brain. *Brain Res. Bull.* 2001. 54: 13-17.
66. Guerra-Araiza C, Camacho-Arroyo I. Las isoformas del receptor a progesterona: función y regulación. *Rev.de Inv.Clín.* 2000. 52: 686-691.
67. Guyton *Fisiología Médica. Manual Moderno.* 14va. edición. 1994. 693-750.
68. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR The effect menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia.* 1999. 10: 1402-1405.
69. Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology.* 1986. 36: 1607-1610.

70. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology*. 1995. 45: 1660-1662.
71. Herzog AG; Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997. 38: 1082-1088.
72. Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy : a 3 year follow-up. *Neurology*. 1999. 52: 1917-1918.
73. Hick Gómez JJ, Díaz Zagoya JC: *Bioquímica e inmunología*. Fac. Medicina UNAM. México DF. 1995
74. Hoffman GE, Lee WS, Attardi B, Yann V, Fitzsimmons MD. Luteinizing hormone-releasing hormone neurons express c-fos antigen after steroid activation. *Endocrinology*. 1990. 126: 1736-1741.
75. Horwitz KB, Francis MD, Wei LL. Hormone-dependent covalent modification and processing of human progesterone receptor in the nucleus. *DNA*. 1985. 4: 451-460.
76. Holmes GL, Weber DA The effect of progesterone on kindling: a developmental study: *Brain Res*. 1984. 318: 45-53.
77. Illenchuk T, Walters M. Rat uterine progesterone receptor analyzed by [<sup>3</sup>H]R5020 photoaffinity labelling: evidence that the A and B subunits are not equimolar. *Endocrinology*. 1987. 120: 1449-1456.
78. Insel Tr. Regional induction of c-fos-like protein in rat brain after estradiol administration. *Endocrinology*. 1990. 126: 1849-1856.
79. Joels M. Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinol*. 1997. 18: 2-48.
80. Jung-Testas I, Renoir M, Bugnard H, Greene GL, Baulieu EE. Demonstration of steroid hormone receptors and steroid action in primary cultures of rat glial cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992. 41: 621-631.

81. Jung-Testas I, Schumacher M, Robert P, Baulieu EE. Action of steroid hormones and growth factors on glial cells of the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1994. 48: 45-54.
82. Karavolas HJ, Hodges DR. Neuroendocrine metabolism of progesterone and related progestins. In: *Ciba Foundation Symposium. Steroids and neuronal activity*. New York: John Wiley. 1990. 22-55.
83. Karavolas HJ, Hodges DR. Changes in pituitary hypothalamic and brain progestin-metabolizing enzyme activities during lactation. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 1993. 44: 299-303.
84. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, Chambón P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*: 1990. 9: 1603-1614.
85. Kato J, Hirata S, Nozawa A, Mouri N. The ontogeny of gene expression of progestin receptors in the female rat brain. *J Steroid Biochem Mo. Biol*. 1993. 47: 173-182.
86. Kato J, Onouchi T. Specific progesterone receptors in the hypothalamus anterior hypophysis of the rat. *Endocrinology*. 1977. 101: 920-928.
87. Katzenellenbogen BS, Montano MM, Le Goff P, Schodin DJ, Kraus WL, Bhardwaj B, Fujimoto N. Antiestrogens: mechanisms and actions in target cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995. 53: 387-393.
88. Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY, Bluestone DL, Dodson WE, Bourgeois BF, Pellock JM, Morton LD, Monaghan EP. Ganaxoxone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Res*. 2000. 42: 133-139.
89. Kim K, Lee BJ, Park Y, Cho WK. Progesterone increases messenger ribonucleic acid (mRNA) encoding luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) level in the hypothalamus of ovariectomized estradiol-primed prepubertal rats. *Mol Brain Res*. 1989. 6: 151-158.

90. Kokate TG, Cohen AL, Karp E, Rogawski MA. Neuroactive steroids protect against pilocarpine- and kainic acid-induced limbic seizures and status epilepticus in mice. *Neuropharmacology*. 1996. 35: 1049-1056.
91. Korneyev A, Guidotti A, Costa E. Regional and interspecies differences in brain progesterone metabolism. *J Neurochem*. 1993. 61: 2041-2047.
92. Kraus WL, Katzenellenbogen, BS. Regulation of progesterone receptor gene expression and growth in the rat uterus: modulation of estrogen action by progesterone and sex steroid hormone antagonists. *Endocrinology*. 1993. 132: 2371-2379.
93. Kraus WL, Montano MM, Katzenellenbogen BS. Cloning of the rat progesterone receptor gene 5'-region and identification of two functionally distinct promoters. *Mol Endocrinol*. 1993. 7: 1603-1616.
94. Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA. Neurosteroids and GABA<sub>A</sub> receptor function. *Trends Pharmacol. Sci*. 1995. 16: 295-303.
95. Laxer K, Blum D, Abou-Khalil BW, Morrell Nj, Lee DA, Data JL, Monaghan EP. Assessment of ganaxolone's anticonvulsant activity using a randomized, double blind, presurgical trial design. *Ganaxolone. Presurgical Study Group. Epilepsia* 2000. 41: 1187-1194.
96. Lee. WS, Smith Ms, Hoffman GE. Progesterone enhances the surge of luteinizing hormone by increasing the activation of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 1990. 127: 2604-2606.
97. Lin WW, Ramirez VD. Infusion of progestins into the hypothalamus of female New Zealand white rabbits: effects on in vivo luteinizing hormone-releasing hormone release as determined with push-pull perfusion. *Endocrinology*. 1990. 126: 261-272.
98. Liptakova S, Velisek L, Vellskova J, Moshe SL, Effect of ganaxolone furothyl seizures in developing rats. *Epilepsia*. 2000. 41: 788-793.
99. MacLusky NJ, Mc Ewen BS. Progestins receptors in the developing rat brain and pituitary. *Brain Res*. 1980. 189: 262-268.

100. Maddocks S, Habn P, Moller F, Reid RL. A double blind, placebo-controlled trial of progesterone vaginal suppositories in the treatment of premenstrual syndrome. *Am Obstet Gynecol.* 1986. 154: 573-581.
101. Maggi A, Pérez G. Progesterone and estrogens in rat brain: modulation of GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) receptor activity. *Eur J Pharmacol.* 1984. 103: 165-168.
102. Maggi A, Zucchi I, Pérez J. Progesterone in rat brain: modulation of  $\beta$ -adrenergic receptor activity. *Pharmacol Res. Commun.* 1985. 17: 283-291.
103. Maggi A, Pérez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: clinical and experimental aspects. *Life Sci.* 1985. 37: 893-897.
104. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science.* 1986. 232: 1004-1007.
105. Majewska MD. Steroids and brain activity. *Biochem Pharmacol.* 1987. 36: 3781-3788.
106. Majewska MD, Demigören S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABA A receptor. *Brain Res.* 1990. 526: 143-146.
107. Majewska MD. Neurosteroids: Endogenous bimodal modulators of the GABA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog neurobil.* 1992. 38: 379-395.
108. Mahesh VB, Brann DW, Hendry LB. Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 1996. 56: 209-219.
109. Makayama T, Suzuki M, Ishizuka N. Action Of progesterone on preoptic thermosensitive neurons. *Nature.* 1975. 258-280.
110. Mallarkey G, Palmer KJ: *Temas de Epilepsia.* 1999.

111. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN III, Wiegel NL. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997. 63: 195-202.
112. Manjarrez J, Camacho-Arroyo I. Infusion of  $3\alpha$ ,  $5\alpha$ -THP to the pontine reticular formation attenuates  $\text{K}^+$ -induced seizures. *Brain Res.* 2000. 881: 98-102.
113. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology.* 1984. 34: 1255-8.
114. McEwen BS. Genomic regulation of sexual behavior. *J Steroid Biochem.* 1988. 30: 179-183.
115. McEwen BS. Steroid hormones are multifunctional messengers to the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 1991. 2: 62-67.
116. Mc Namara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The Kindling model of epilepsy: a review. *Prog Neurobiol.* 15: 139-159.
117. Medina VM, Dawson-Basoa ME, Gintzier AR.  $17\beta$ -estradiol and progesterone positively modulate spinal cord dynorphin: relevance to the analgesia of pregnancy. *Neuroendocrinology.* 1993. 58: 310-315.
118. Mensah-Nyagan A, Do-Rego JL, Beaujean D, Luu-The V, Pelletier G, Vaudry H. Neurosteroids: expression of steroidogenic enzymes and regulation of steroid biosynthesis in the central nervous system. *Pharmacol Rev.* 1999. 51: 63-81.
119. Mohammad S, Abolhassan A, Pourgholami MH. Evaluation of anticonvulsant profile of progesterone in male amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res.* 1998. 30: 195-202.
120. Monaghan EP, Navalta LA, Shum L, Ashbrook P, Lee DA. Initial human experience with ganaxolone a neuroactive steroid with antiepileptic activity. *Epilepsia.* 1997. 38: 1026-1031.

121. Moran MH, Smith SS. Progesterone withdrawal I: pro-convulsant effects. *Brain Res.* 1998. 807: 84-90.
122. Morgan JL, Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Ann Rev Neurosci.* 1991. 14: 421-425.
123. Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia.* 1992. 33: 49-61.
124. Mote PA, Balleine RJ, McGowan EM, Clarke CL. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989. 2963-2971.
125. Nordeen SK, Bona BJ, Moyer ML. Latent agonist activity of the steroid antagonist, RU486, is unmasked in cells treated with activators of protein kinase A. *Mol Endocrinol.* 1993. 7: 731-742.
126. O'Malley BW, Tsai MJ. Overview of the steroid receptor superfamily of gene regulatory proteins. In: Parker MG, editor. *Steroid hormone action.* Oxford: Oxford University Press. 1993. 45-63.
127. Orchinik M, Murray TF, Franklin PH, Moore FL. Guanyl nucleotides modulate binding of steroid receptors in neuronal membranes. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1992. 89: 3830-3834.
128. Parke-Sarge O-K, Mago KE. Regulation of the progesterone receptor gene by gonadotropins and cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate in rat granulosa cells. *Endocrinology.* 1994. 134: 709-718.
129. Parke-Sarge O-K, Parmer TG, Gu Y, Gibori G. Does the rat corpus luteum express the progesterone receptor gene? *Endocrinology.* 1995. 136: 1537-1543.
130. Parson B, MacLusky NJ, Krey L, Pfaff DW, McEwen BS. Hypothalamic protein synthesis essential for the activation of the lordosis reflex in the female rat. *Endocrinology.* 1982. 110: 620-624.

131. Patchev K, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetra hydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the hypothalamus. *Neuroscience*. 1994. 62: 265-271.
132. Paul SM, Purdy RH: Neuroactive steroids. *FASEB J*: 1992. 6: 2311-2322.
133. Pearce PT, Khalid BAK, Funder JW. Progesterone receptors in rat thymus. *Endocrinology*. 1983. 113: 1287-1291.
134. Peña F, Tapia R. El ácido glutámico y las enfermedades neurodegenerativas. *Perspectivas*. 1999. 50: 5-13.
135. Perrot-Appianat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M., Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation*. 1995. 92: 2975-2983.
136. Power RF, Mani SK, Codina J, Connely OM, O'Malley BW. Dopaminergic and ligand-in dependent activation of steroid hormone receptors. *Science*. 1991. 254: 1636-1639.
137. Power RF, Connely OM, O' Malley BW. New insights into activation of the steroid hormone receptor superfamily. *Trends Pharmacol Sci*. 1992. 13: 318-323.
138. Ransone JL, Verma IM. Nuclear proto-oncogenes fos and Ann. *Rev Cell Biol*. 1990. 6: 653-657.
139. Reedy Ag, Shivaji S, Gupta PD. Effect of stradiol on the membrane fluidity of the rat vaginal epithelial cells. *J. Steroid Biochem* 1989. 33: 1229-1233.
140. Reedy DS, Rogawski MA. Chronic treatment with the neuroactive steroid ganaxolone in the rat induces anticonvulsant tolerance to diazepam but not to itself. *J Pharmacol Exp*. 2000. 295: 1241-1248.



141. Rodríguez-Sierra JF, Hagley MT, Hendricks SE. Anxiolytic effects of progesterone are sexually dimorphic. *Life Sci.* 1986. 3: 1841-1845.
142. Romano GJ, Mobbs CV, Howells RD, Pfaff DW. Estrogen regulation of proenkephalin gene expression in the ventromedial hypothalamus of the rat: temporal qualities synergism with progesterone. *Mol Brain Res.* 1989. 5: 51-58.
143. Rupprecht R, Reul JM, Trapp T, Van Steensel B, Wetzel C, Damm K, Ziegängsberger W, Holsboer F. Progesterone receptor-mediated effect of neuroactive steroids. *Neuron.* 1993. 11: 523-530.
144. Rupprecht R, Hauser C, Trapp T, Holsboer F. Neurosteroids: molecular mechanisms of action and psychopharmacological significance. *J Steroid Biochem. Molec Biol.* 1996. 56:163-168.
145. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanism of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 1999. 22: 410-416.
146. Scheweiser E, Case WG, Garcia-Espana, Greenblatt D, Rickels K. Progesterone coadministration in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacol.* 1995. 117: 424-429.
147. Schoonen WG, Dijkema R, De Rie RJ, Wagenaars JL, Joosten JW, De Gooyer ME, Deckers GH, Kloosterboer HJ. Human progesterone receptor A and B isoforms in CHO cells. II. Comparison of binding transactivation and ED50, values of several synthetic (anti) progestagens in vitro in CHO and MCF-7 cells and in vivo in rabbits and rats. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 1998. 64: 157-170.
148. Schumacher M, Robert F, Baulieu EE. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev neurosci.* 1996. 18: 6-21.
149. Schumacher M, Coirini H, Robert F, Guennoun R, El-Etr M. Genomic and membrane actions of progesterone: implications for reproductive physiology and behavior. *Behav Brain Res.* 1999. 105: 37-52.

150. Shields WD, Kerrigan JF, Bluestone DL, Nelson TY, Wilner AN, Dodson WE, Burgeois BFD, Pellock JM, Morton LD, Densel MB, Lee DA, Monaghan EP. Ganaxolone in the treatment of refractory infantile spasms. *Ann Neurol.* 1997. 42: 503-504.
151. Shymala G, Yang X, Silberstein GB, Barcellos-Hoff. Transgenic mice carrying an imbalance in the native ratio of A to B forms of progesterone receptor exhibits developmental abnormalities in mammary glands. *Proc natl Acad Sci USA.* 1998. 95: 696-701.
152. Smith Er, Weick RF, Davidson JM. Influence of intracerebral progesterone on the reproductive system of female rats. *Endocrinology.* 1969. 85: 1129-1136.
153. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. II. Progesterone, alone and in combination with estrogen modulates cerebellar responses to amino acid neurotransmitters. *Brain Res.* 1987. 422: 52-62.
154. Smith SS. Estradiol administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. *Brain Res.* 1989. 503: 354-357.
155. Smith SS. Progesterone administration attenuates excitatory amino acid responses of cerebellar Purkinje cell. *Neuroscience.* 1991. 42: 309-320.
156. Schwartzkroin PA, McIntyre DC. Limbic anatomy and physiology. In: Engel J. *Epilepsy: A comprehensive textbook.* Lippincott Raven. 323-340.
157. Szabo N, Kilen MS, Nho SJ, Scawartz NB. Progesterone receptor A and B messenger ribonucleic acids levels in the anterior pituitary of rats are regulated by estrogen. *Biol Reprod.* 2000. 62: 95-165.
158. Tan M, Tan U Sex difference in susceptibility to epileptic seizures in rats: importance of estrous cycle. *Int J Neurosci* 2001; 108: 175-91.
159. Tauboll E, Lindstrom S. The effect of progesterone and its metabolite 5 alpha-pregnane-3 alpha-ol-20-one on focal epileptic seizures in the cat's visual cortex in vivo. *Epilepsy Res.* 1993. 14: 17-30

160. Terner C. Progesterone and progesting in the male reproductive system. *Ann NY Acad Sci.* 1977. 286: 313-320.
161. Tohgi H, Utsugisawa K, Yamagata M, Yoshimura M. Effects of age on messenger RNA expression of glucocorticoid thyroid hormone, androgen and estrogen receptors in postmortem human hippocampus. *Brain Res.* 1995. 700: 245-253.
162. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors *Endocr Rev* 1993. 14: 459-479.
163. Tsai CL, Matsumura K, Nakayama T. Effects of progesterone on thermosensitive neurons in preoptic slice preparations. *Neuronci Lett.* 1988. 86: 56-60.
164. Van Luijtelaar G, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Ellis J, Coenen A, Lason W. The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res.* 2001. 46: 225-39.
165. Vegeto E, Shabaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form a cell-and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol.* 1993. 7: 1244-1255.
166. Wei LL, Leach MW, Miner RS, Demers LM. Evidence of progesterone receptors in human osteoblast like cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993. 195: 525-532.
167. Wieland S, Lan SC, Mirsadeghi S, Gee KW. Anxiolytic activity of the progesterone metabolite 5 $\alpha$ -pregnane-3 $\alpha$ -ol-20-one. *Brain Res.* 1991. 565: 263-268.
168. Willmer EN. Steroids and cell surfaces. *Biol Rev.* 1961. 36: 368-398.
169. Woolley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993. 336: 293-306.
170. Woolley CS. Estradiol facilitates kainic acid-induced but not flurothyl-induced, behavioral seizure activity in adult female rats. *Epilepsia.* 2000. 41: 510-515.

171. Wu FS, Gibbs TT, Farb DH: Inverse modulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid-and glycine-induced currents by progesterone. *Molec Pharmacol.* 1990. 37: 597-602.
172. Wu TJ, Segal AZ, Miller GM, Gibson MJ, Silverman AJ. Fos expression in gonadotropin-releasing hormone neurons: enhancement by steroid treatment and mating. *Endocrinology.* 1992. 131: 2045-2050.
173. Yeates C, Hunt SM, Balleine RL, Clarke CL. Characterization of a truncated progesterone receptors protein in breast tumors. *J Clin Endocrin metab.* 1998. 83: 460-467.
174. Zinder O, Dar DE. Neuroactive steroids their mechanism of action and their function in the stress response. *Acta Physiol. Scand.* 1999. 167: 181-188.

φ