

5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

"REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS
ANTICONVULSIVOS Y MODELOS
EXPERIMENTALES (1990 - 1998)"

T E S I S

Que para obtener el titulo de:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

p r e s e n t a:

JULIETA FABIOLA AVALOS RAMOS

Asesor de tesis: M. en C. Luisa Martínez Aguilar

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

2001

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

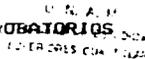
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCÍA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Revisión bibliográfica de los Anticonvulsivos y

Modelos Experimentales (1990-1998)."

que presenta la pasante: Avalos Ramos Julieta Pabiosa

con número de cuenta: 9361332-1 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 2 de Marzo de 2001

PRESIDENTE M. en C. Luisa Martínez Aguilar

VOCAL M. en C. Francisco López Mejía

SECRETARIO Q.F.B. Cecilia Hernández Barba

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Guadalupe Koizumi Castro

SEGUNDO SUPLENTE M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme permitido realizarme
como profesionista al darme
Sabiduría, Fortaleza, Fé,
esperanza, amor, paciencia, y
sobre todo, constancia para lograr
terminar lo que mas anhelaba .

MI CARRERA de Q F B y
poderte servir a él y a la gente
que lo necesite, de mejor manera
Posible

A MIS PADRES

Por haber sido instrumentos de
DIOS en toda mi vida y sobre
todo en esta etapa tan difícil, la
realización de mi carrera, a través
de muchos sacrificios físicos y
materiales

Que DIOS los bendiga.

A TODOS MIS FAMILIARES:

Por el apoyo moral y material que
me brindaron en mi estancia aquí
en el Edo de México para la
realización de mi carrera

Que DIOS los bendiga a todos

A LA MAESTRA EN CIENCIAS LUISA MARTINEZ AGUILAR

Por enseñarme a superarme día
a día, por su apoyo y asesoria en
la realización de esta tesis, sobre
todo por la paciencia que me
brindo y me enseñó a no dejarme
vencer aún en los conocimientos
más complejos para mi formación
profesional

Que DIOS la bendiga

**AL MAESTRO EN CIENCIAS
FRANCISCO LOPEZ MEJIA**

**A LA Q.F.B.
CECILIA HERNANDEZ BARBA**

**A LA Q.F.I.
GUADALUPE KOIZUMI
CASTRO**

**A LA M. En F.C.
BETRIS DE JESÚS MAYA M.**

Como miembros del jurado designado para la revisión del manuscrito de tesis, por sus valiosos comentarios y observaciones y por el apoyo brindado durante la realización del presente trabajo de tesis

Que DIOS los bendiga

A TODOS MIS PROFESORES

Que me ayudaron en mi formación como profesionista,

A JOSE LUIS TAPIA

Por haberme ayudado a realizar el manuscrito de esta tesis, al darle la mejor presentación y diseño con calidad y constancia

Que DIOS te bendiga a ti y a tu familia

**A TODOS MIS AMIGOS DE LA
FES CUAUTITLAN Y DE LA
IGLESIA.**

Gracias, amigos por su apoyo moral y espiritual que me brindaron

Que DIOS los bendiga

DEDICATORIAS

A DIOS:

Por darme la vida y la fortaleza necesaria para realizarme como profesionalista. Josué 1.9

A MIS PADRES: TEODULFO AVALOS Ma. DE LOURDES RAMOS

Porque gracias a su cariño y apoyo en todos los aspectos de la vida he logrado una etapa más de mi formación profesional.

Que DIOS los bendiga aún más

A MI ABUELITA REFUGIO HERNANDEZ

Por su ejemplo tenaz y constante en todos los aspectos de su vida

Que DIOS te bendiga.

A TODOS MIS TIOS PRIMOS Y SOBRINOS

Que DIOS los siga bendiciendo y nos permita estar unidos en las buenas y en las malas como siempre y que realicen todas sus metas propuestas

A MI MEJOR AMIGO DESPUES DE DIOS, ENRIQUE J. LOPEZ A.

Por haberme brindado su apoyo y amistad cuando más lo requería.
Gracias Quique por tu amistad y tu bondad

Que DIOS te bendiga

**A MI HNA. EN CRISTO MARTHA
MEJIA**

Por haberme apoyado en muchos
aspectos de mi vida

Que DIOS la bendiga.

A MI AMIGO ISRAEL FLORES

Por su apoyo moral y espiritual

Que DIOS te bendiga

**A MIS AMIGAS
ARLETTE CASASANERO Y
Ma. ANTONIA MENDOZA**

Por su amistad y consejos

Que DIOS las bendiga

A MI AMIGO ISRAEL SANCHEZ

Por su amistad y apoyo

Que DIOS te bendiga.

**A TODOS MIS AMIGOS DE LA
FES-C Y DE LA IGLESIA DE
CRISTO**

Por su amistad y apoyo

Que DIOS los bendiga

**A MIS AMIGAS: ISELA, ELI,
GABY M., JUANITA Y
ANGELICA**

Por su linda amistad y ejemplo
durante la carrera

Que DIOS las bendiga

**A LA M. EN C.
LUIZA MARTINEZ AGUILAR**

Por su apoyo y ejemplo en la
realización de esta tesis y en la
superación como profesionalista.

Que DIOS la bendiga

**AL DR. FRANCISCO LOPEZ M.
Y A TODOS LOS QUE
INTEGRAN EL JURADO
CALIFICADOR DE ESTA TESIS**

Por su apoyo y ayuda que me
brindaron

Que DIOS los bendiga

**A CADA UNO DE MIS
MAESTROS DE LA FES-C**

Porque gracias a su paciencia y
sus conocimientos hicieron
posible mi formación.

Que DIOS los bendiga

**A MIS HNOS. EN CRISTO
SERGIO Y SU ESPOSA
ROSALBA**

Que contribuyeron mucho en mi
formación cristiana

Que DIOS los bendiga

INDICE

	Pág.
Indice de diagramas	
Indice de figuras	
Indice de tablas	
Abreviaturas	
1. OBJETIVOS	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1. Conceptos	4
3.2. Clasificación de epilepsia	8
3.3. Partición de los Neurotransmisores con el fenómeno epiléptico.	11
3.4. Clasificación Farmacológica	16
3.5. Relación – Estructura – Actividad	21
3.6. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos	31
3.7. Modelos experimentales para evaluar el efecto de un compuesto anticonvulsivo	40
3.8. Conclusiones	52
3.9. Panorama Futuro de la epilepsia	55
4. BIBLIOGRAFIA	58

INDICE DE DIAGRAMAS

	Pág.
Diagrama 1. Clasificación de los fármacos antiepilépticos	17
Diagrama 2. Tratamiento de acuerdo al tipo de crisis epiléptica	20
Diagrama 3. Clasificación de los modelos experimentales de epilepsia	42

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Clasificación de convulsiones	6
Figura 2. Estructura química de Fenitoina	21
Figura 3. Estructura química de Fenobarbital	22
Figura 4. Estructura química de Primidona	22
Figura 5. Estructura química de Etosuximida	23
Figura 6. Estructura química de Trimetodiona	24
Figura 7. Estructura química de Orto – Fluorobenzoil – (14b)	25
Figura 8. Estructura química de Orto – Fluorofenil – (16b)	26
Figura 9. Facilitación de la neurotransmisión gabaérgica como mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.	32
Figura 10. Transmisión sináptica incrementada del GABA	35
Figura 11. Inactivación del canal de Na ⁺ intensificada por el fármaco anticonvulsivo	36
Figura 12. Inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica como mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos	38

Figura 13.	Reducción de la corriente por los canales de Ca^{+2} tipo "T", inducida por los fármacos anticonvulsivos.	39
Figura 14.	El registro del EEG intracraneal bilateralmente de el giro dentado durante la estimulación Kindling a 2 Hz.	44
Figura 15.	Los ejemplos de picos y ondas de las descargas registradas en la corteza fronto-parietal después de la inyección de 100 mg/kg i.p de GBL (μ-Butirolactona)	45
Figura 16.	El arreglo espectral comprimido en forma secuencial (AEC), el EEG (Electroencefalograma) y EMG (Electromiograma) de un gato individual durante 3 secciones registradas separadamente, siguiendo las inyecciones intramusculares de penicilina	46

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de las convulsiones epilépticas	9
Tabla 2. Efectos de 1, 4 benzodiazepinas usada por desordenes en inducción de convulsiones amigdaloides.	27
Tabla 3. Efectos de 1, 4 benzodiazepinas usada por desordenes de ansiedad en inducción de convulsiones amigdaloides.	28
Tabla 4. Efectos de 1, 4 benzodiazepinas usada por desordenes de ansiedad en inducción de ataques amigdaloides.	29
Tabla 5. Diferentes 1, 4 benzodiazepinas en ataques amigdaloides (estado de ataques y duración de desordenes de ansiedad) y su estructura química	30

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
CINVESTAV (IPN)	Centro de investigación de Estudios Avanzados del instituto Politécnico Nacional.
PPE 1997	Programa prioritario de epilepsia 1997
FAEs	Fármacos Antiepilépticos
NAFs	Nuevas Aplicaciones de fármacos
AfC	Administración de Fármacos y Comida
GAA	Generalizar Actividad de Ataques
CPC	Convulsiones Parciales Complejas
CPS	Convulsiones Parciales Simples
CE	Crisis Epiléptica
EEG	Electro Encéfalo Grama
ED ₅₀	Dosis Efectiva Media
P	Probabilidad
C	Control
GABA	Ácido δ Aminobutinico (Acido Gama – Aminobutinico)
GABA-T	GABA – Transaminasa
GBP	Gabapentina
TGB	Tiagabina
GLU	Glutamato
GLI	Glicina
SSA	Semialdehido Succinico
CBZ	Carbamacepina
OCBZ	Oxcarbamacepina
HCBZ	Hidrocarbamacepina
DMSO	Dimetil Sulfoxido
AK	Ácido Kainico
QA	Acido Quiscualico

AMPA	L – amino – 3 – hidroxí – 5 – metil – 4 – isoxaso – lepropiónico.
NMDA	N – metil – D – aspartato
MK-801	Dizocilpina
ACH	Acetilcolina
ACT	Acetilcolintransferasa
ACE	Acetilcolinesterasa
DAG	Enzima glutamato descarboxilasa
AG	Acido Glutámico
AA	Acido Aspartico
E	Epinefrina
NE	Norepinefrina
DA	Dopamina
VPA	Valproato
FB	Fenobarbital
FEN	Fenitoina
PRM	Primidona
FBM	Felbamato
LTG	Lamotrigina
VGB	Vigabatrina
ZNS	Zonosamida
FNZ	Flunarizina
TPM	Topiramato
OCX	Oxcarbacepina
Met	Metazol
Met subc.	Metazol Subcutáneo
MES	Máximo Electroshock
ETX	Etoxicimida
BAR	Barbitúnco
BAEs	Barbitúnicos
Cl	Cloro
F	Fluor
H	Hidrógeno

SNC

Sistema nervioso central

INNN

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

UNP

Umbral del Numero de pulso

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Recopilar información bibliográfica relevante de diferentes agentes químicos que se utilizan como anticonvulsivantes y modelos experimentales de epilepsia (1990 – 1998).

2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- 2.1. Mencionar los conceptos básicos de epilepsia
- 2.2. Clasificar la epilepsia de acuerdo a las crisis (generalizadas, parciales e inclasificables)
- 2.3. Explicar participación de los neurotransmisores en el fenómeno epiléptico.
- 2.4. Clasificar farmacológicamente a los anticonvulsivos en base al programa prioritario de epilepsia 1997 coordinado por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- 2.5. Relacionar la estructura química – actividad farmacológica de los anticonvulsivos
- 2.6. Explicar los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsivos
- 2.7. Mencionar los modelos experimentales para evaluar el efecto anticonvulsivo de un agente compuesto
- 2.8. Dar las perspectivas más relevantes de la epilepsia

2. INTRODUCCION

Diversos estudios epidemiológicos realizados con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han demostrado que actualmente existen más de 50 000 000 de personas en el mundo que padecen alguna de las diversas formas de epilepsia. Es por ello que los organismos internacionales han aceptado que la epilepsia es un problema de salud pública, lo que requiere un esquema de manejo del enfermo epiléptico (prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) que incluya los tres niveles de atención. En México, los estudios de prevalencia realizada por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía demuestran que por lo menos existen más de un millón de mexicanos con esta afección, tomando en cuenta que el 76% de ellos van a presentar su primera crisis epiléptica antes de la adolescencia y que, por otro lado, en la llamada epilepsia tardía (después de los 25 años) la etiología estará ligada a la neurocisticercosis y al trauma craneoencefálico, esto nos señala que debemos actualizar al médico pediatra, familiar o al médico general en los últimos avances en el campo de la epileptología, ya que son ellos y no el médico especialista, los que inicialmente conocerán el inicio de este padecimiento crónico y recurrente, que requiere de un diagnóstico temprano y preciso en cuanto al tipo de crisis epiléptica, la posible integración de un síndrome epiléptico, para que el médico de primer nivel decida si debe iniciar tratamiento y, si lo hace seleccionar el medicamento antiepiléptico adecuado (72)

Las epilepsias son trastornos frecuentes, y a menudo devastadores, que afectan al 1% de la población general. Su incidencia es máxima en edades tempranas, se estabiliza en la edad adulta y vuelve a aumentar en las últimas décadas de la vida (17).

La epilepsia en ocasiones es una enfermedad por sí misma, pero que en otras es solamente la manifestación de una enfermedad de fondo, como un tumor, una infección, una malformación congénita o alguna otra causa más (74)

A través de los últimos años se han estudiado una diversidad de fármacos en diferentes modelos experimentales previo a una investigación bibliográfica con la

finalidad de mejorar el uso de fármacos, a su vez diseñar nuevos productos farmacéuticos para una atención mejorada y más exacta a este tipo de enfermedad.

Así mismo, se ha tratado de diseñar el mejor anticonvulsivante que puede cumplir con los requerimientos adecuados de un fármaco (sustancia química capaz de prevenir, aliviar o curar una enfermedad).

No obstante, los diversos fármacos utilizados para la epilepsia han mostrado sus limitaciones, por lo que es necesario realizar una búsqueda de nuevos compuestos como anticonvulsivos, mejorando su especificidad y actividad farmacológica.

Por lo anterior, el propósito de este trabajo es realizar la recopilación de la información farmacológica (1990–1998) de estos compuestos, así como los modelos experimentales existentes para evaluar la respuesta anticonvulsiva de diferentes agentes químicos.

3. ANTECEDENTES

3.1 CONCEPTOS

Etimológicamente la palabra epilepsia deriva del verbo irregular griego epilambainein, que significa "Ser sobrecogido bruscamente". Es considerada como una alteración neurológica caracterizada por la manifestación de crisis recurrentes, espontáneas, excesivas e impredecibles conocidas como crisis epilépticas, las cuales a su vez son definidas como trastornos transitorios de la conducta debidos a la activación desordenada, sincrónica y rítmica de neuronas cerebrales (20)

Hace más de un siglo, John Hughlings Jackson, el padre de los conceptos modernos de epilepsia, sugirió que las crisis eran causadas por descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris y que una convulsión generalizada se producía cuando el tejido encefálico normal era invalidado por la actividad convulsiva iniciada en el foco anormal. Poco se agregó tiempo después a dichos conceptos, excepto a la comprobación eléctrica de su acierto (46). El electroencefalograma (EEG) demuestra claramente que las crisis están asociadas con descargas eléctricas anormales y a veces masivas en el encéfalo y constituye el método básico del diagnóstico diferencial de la epilepsia (61). Esto demostró que las diversas formas de la epilepsia eran anomalías de la excitabilidad neuronal consideradas como un síndrome de origen multifactorial (69)

Cabe mencionar que el cerebro humano, como el de cualquier animal cerebrado, funcionalmente puede compararse a un generador eléctrico en acción continua. Todas sus neuronas, que son células funcionales, producen energía eléctrica de micro voltaje y frecuencia baja, diferentes según el sitio en que se genere y variables en distintos estados fisiológicos, pero con una tendencia muy clara a ser rítmica

Según el sitio en que se genere esta actividad, la forma en que se difunda y las estructuras sobre las que se actúe, son las funciones que realizamos

En un momento dado y por razones varias, un área del cerebro puede generar, en forma brusca, una descarga eléctrica de alto voltaje (todo en el rango de micro voltios) y esa descarga puede quedar localizada al sitio de origen o difundirse a otras áreas del cerebro. Si tal descarga es de magnitud suficiente, puede alterar la actividad evidente del cerebro, la vida de relación, y el sujeto presentar una crisis epiléptica. Por lo que se puede decir entonces que una crisis epiléptica es la manifestación sensible de una descarga eléctrica del cerebro, anormal por su magnitud y brusquedad. Por tratarse de una descarga que ocurre y deja de ocurrir, una crisis epiléptica siempre es pasajera (74).

La epilepsia se ha clasificado de varias maneras según la etiología, edad del inicio, fenomenología clínica, electrofisiológica y a una respuesta al tratamiento. No existe una clasificación totalmente satisfactoria. La clasificación de las epilepsias es la siguiente (1)

1. **Crisis generalizadas** (se incluyen Tónico-clónicas, ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de West).
2. **Crisis parciales:**
 - a) Simples sin pérdidas de la conciencia.
 - b) Complejos con pérdidas de la conciencia puede ser de diversos tipos, Motoras, Sensitivos, Psíquicas, Autonómicas etc
3. **Inclasificables**

Conviene destacar, dentro de los síndromes epilépticos a los denominados sintomáticos y son aquellos que son secundarios a lesiones estructurales del encéfalo con una topografía bien definida (1).

La descarga epiléptica se manifestara de modo diferente según el área del cerebro donde ocurra, es decir, hay muchos tipos de crisis epilépticas. Si la descarga epiléptica ocurre en el área del encéfalo de la que depende el estado de alerta (la porción más alta del tronco cerebral), la crisis epiléptica será un episodio de

inconciencia, más o menos prolongado, pero en general, breve. Lo que se conoce como "Ausencia Simple" o "Pequeño Mal"; pero si la descarga se difunde a las áreas responsables del movimiento, la inconciencia se seguirá de convulsiones muy dramáticas de todo el cuerpo, que suelen prolongarse por dos o tres minutos y se siguen de un estado de inconciencia de varios minutos más. Esta es la crisis epiléptica más conocida y se le llama "Crisis generalizada convulsiva" o de gran mal. (ver fig. 1).

Fig. 1 Clasificación de Convulsiones.



- a) La flecha indicada en el corte coronal del encéfalo, denota el sitio de se genera una descarga potencial eléctrica en una crisis de ausencia simple (Pequeño mal)



- b) Las flechas señaladas con el corte coronal del encéfalo nos indican las diferentes direcciones en donde se generan descargas potenciales eléctricas en el mecanismo de la producción de una crisis generalizada convulsiva (gran mal)



- c) La flecha indicada en el corte coronal del encéfalo, señala el sitio de descarga potencial eléctrica en una crisis parcial



- d) Las flechas indicadas en el corte coronal del encéfalo nos señalan las diferentes direcciones en donde se generan descargas potenciales eléctricas en el mecanismo de producción de una crisis parcial secundariamente generalizada.

Si la descarga epiléptica ocurre en otras áreas, en la corteza cerebral, la manifestación será otra. Alucinaciones visuales, auditivas u olfatorias más o menos complejas o combinadas, convulsiones de un solo miembro o de una mitad de cuerpo, sensaciones raras en alguna porción del cuerpo, detención del lenguaje o trastornos del comportamiento o de la mentación, y que pueden generalizarse, al difundirse la descarga, hasta constituirse en una crisis de "gran mal".(74).

3.2 CLASIFICACION DE EPILEPSIA.

Las manifestaciones del comportamiento de las convulsiones, se determinan a través de las funciones que normalmente sirven para el sitio cortical; en el cual se llevan acabo las convulsiones. Por ejemplo, una convulsión que envuelve la corteza motor es asociada con los tirones clónicos del cuerpo controlada por esta región de la corteza. Un ataque parcial simple es asociado con la preservación de la conciencia. La mayoría de las convulsiones parciales complejas se originan del lóbulo temporal. Los ejemplos de convulsiones generalizadas incluyen ausencias, mioclónico, y tónicos-clónicos. De acuerdo al tipo de convulsión ataque epiléptico determina el fármaco adecuado para la terapia. (Mas información detallada se presenta en el diagrama 2) (2, 49).

Aparte de esta clasificación de las convulsiones epilépticas existe otra que especifica los síndromes epilépticos es decir, grupos de síntomas que suelen concurrir y que incluyen los tipos de convulsión, causa, edad de inicio y otros factores (Commission, 1989). Se han identificado más de 40 tipos distintos de síndromes epilepsias parciales y generalizadas. Las parciales pueden consistir en cualquiera de los tipos de convulsiones de esta clase, y constituyen cerca de 60% de todas las formas de epilepsia. La causa consiste con mayor frecuencia, en alguna lesión de alguna parte de la corteza, como tumor, malformación de desarrollo, lesión por traumatismo o choque, entre otras.

Estas lesiones suelen tomarse evidentes en estudios imagenológicos cerebrales, como la resonancia magnética. Con mayor frecuencia hay un origen genético. Las epilepsias generalizadas suelen caracterizarse por uno o más de los tipos de convulsiones de estas mismas que se señalan (Tabla 1) y constituyen casi 40% de todas las formas de epilepsia.

Tabla 1 CLASIFICACION DE LAS CONVULSIONES EPILÉPTICAS (50)

Tipo de convulsión	Características
<p>CONVULSIONES PARCIALES: Parciales Simples</p>	<p>Diversas manifestaciones que dependen de la región de la corteza activada por la crisis convulsiva (ejemplo: si la corteza motora representa al pulgar Izquierdo, se producen sacudidas de dicho dedo; si la corteza somatosensorial representa al pulgar izquierdo, se producirán parestesias del pulgar izquierdo) que dura aproximadamente de 20 a 60 segundos. El aspecto clave es la conservación del conocimiento</p>
<p>Parciales Complejas</p> <p>Parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundana</p> <p>CONVULSIONES GENERALIZADAS:</p>	<p>Pérdida de conocimiento que dura de 30 segundos a 2 minutos en muchos casos aunada a movimientos propositivos, como chasquear los labios o agitar la mano.</p> <p>La convulsión simple o parcial compleja evoluciona hasta convulsión tonicoclónica, con pérdida del conocimiento y contracciones sostenidas (Tónicas) de los músculos de todo el cuerpo, a lo que siguen periodos de contracción muscular altermada con periodos de relajación (Convulsiones clónicas), que en su forma característica duran uno a dos minutos.</p>
<p>Crisis de Ausencia</p>	<p>Inicio repentino de perdida del conocimiento, aunado a mirada fija e interrupción de las actividades que se estaban efectuando y que dura de manera característica menos de 30 segundos.</p>
<p>Convulsiones mioclónicas</p>	<p>Contracción muscular breve (quizá un segundo de duración) de tipo choque eléctrico ya sea circunscrita a parte de una extremidad, o generalizada.</p>
<p>Convulsión Tónico-Clónicas</p>	<p>Lo mismo que en el caso de las convulsiones parciales con convulsiones tonicoclónicas generalizadas de manera secundana, salvo que no van precedidas por una convulsión parcial.</p>

La causa suele ser también genética. La epilepsia generalizada mas común se denomina epilepsia mioclonica juvenil, y representa cerca del 10% de todos los

síndromes de epilepsia. En los primeros 10 años de edad es cuando se dan las convulsiones, se caracterizan por ataques de ausencia, Tónicos – Clónicos y mioclónicos. La mayoría de las convulsiones tipo mioclónica compleja, son probables que sean de herencia de genes mutantes múltiples, hay un grupo familiar de casos pero el patrón de la herencia no es mendeliano. Los datos de la clasificación de los síndromes epilépticos han tenido más de una valoración clínica guiada que en la sección de fármacos antiepilépticos para el tratamiento adecuado₍₅₀₎

3.3 PARTICIPACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES EN EL FENÓMENO EPILÉPTICO.⁽²⁾

Actualmente se sabe que existe una amplia variedad de alteraciones que sufre la fisiología sináptica durante la inducción de las convulsiones, también se conocen las modificaciones que sufre la actividad enzimática responsable de la síntesis de neurotransmisores así como las alteraciones que existen en los sistemas de inactivación y liberación de los transmisores. Desafortunadamente aún se conoce poco sobre los probables mecanismos de la producción de convulsiones. Por lo anterior se mencionarán los neurotransmisores que participan en el fenómeno epiléptico.

ACETILCOLINA (ACH).

Es uno de los neurotransmisores más estudiados y posiblemente uno de los más antiguos que se conocen. A nivel neuronal tiene efectos tanto inhibidores como excitadores, sin embargo a nivel de sistema nervioso central actúa fundamentalmente como transmisor excitador. Se encuentra localizada tanto en el cuerpo neuronal como en los axones y terminales nerviosas. La enzima responsable de su síntesis es la acetilcolintransferasa (ACT) y la responsable de su degradación es la acetilcolinesterasa (ACE). Esta se produce por medio de un proceso de modificación enzimática que se lleva a cabo en el espacio sináptico, la liberación de ACH depende del potencial transsináptico membranal y de la concentración de Ca^{2+} extracelular. Una vez que se encuentra en el espacio sináptico la ACH se une al receptor postsináptico el cual puede ser de dos tipos: muscarínico o nicotínico. Las respuestas mediadas por el receptor muscarínico son lentas con duración de segundos, pudiendo ser tanto de inhibidoras como excitadoras, en cambio las del nicotínico son rápidas (duración milisegundos) y generalmente son excitadoras.

Los estudios que involucraban a la ACH dentro de la epileptogénesis se iniciaron en 1945 con Foster ⁽⁴⁸⁾. Desde entonces se han realizado múltiples estudios para evaluar su participación en el fenómeno epiléptico. Se ha observado en diferentes modelos biológicos que la aparición de crisis convulsivas se acompaña de los cambios en la actividad tanto de ACT como de ACE. Así mismo se sabe que fármacos que

inhiben a la ACE y que origina una gran acumulación de ACH en el cerebro son capaces de producir convulsiones.

La relación casual entre los sistemas colinérgicos y la presencia de crisis epileptiformes es apoyada por numerosas investigaciones que indican que la actividad desorganizada del electroencefalograma (EEG) esta vinculada con inhibición de la ACE y por niveles elevados de ACH, además de que la aplicación en la corteza cerebral de ACH produce descargas de tipo epileptiforme

Aún cuando no es evidente la participación de los sistemas colinérgicos en el desarrollo de las convulsiones, parece existir una relación importante entre la susceptibilidad las convulsiones y los niveles libres de Ach en el cerebro.(2)

ACIDO GAMA AMINOBUTIRICO (GABA) ó ACIDO δ -AMINOBUTIRICO (GABA)₍₂₎

El estudio de este aminoácido y sus funciones en el sistema nervioso central (SNC) se inicio en 1950. Se ha demostrado que el GABA es el transmisor inhibitor más utilizado en el SNC. La mayor proporción de GABA proviene de la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (DAG). El catabolismo del GABA se realiza en la mitocondria a través de la GABA-transaminasa. El GABA es liberado de terminaciones sinápticas reconocidas como inhibitoras en diferentes zonas del SNC, la cual puede ser tanto espontánea como dependiente del influjo de Ca^{2+} . A nivel postsináptico, el GABA induce una reducción de la excitabilidad de la neurona receptora el cual es dependiente del influjo de Cl^- .

La disminución en los niveles de GABA que se ha observado en los procesos convulsivos puede tener relación con a) Incremento en los mecanismos de liberación; b) Disminución en la actividad de la enzima que lo sintetiza, c) Disminución en la actividad de la acumulación desde el medio extracelular o aumento en su degradación; sin embargo de acuerdo a evidencias de estudios de experimentación el factor

determinante en la disminución del GABA que acompaña a los procesos convulsivos, es la disminución de la actividad de la DAG.

Debido a estas observaciones se ha intentado, por diferentes mecanismos farmacológicos, modificar los niveles de GABA ya sea: a) induciendo su síntesis, b) aumentando su liberación, reduciendo su catabolismo o mediante la administración de análogos que minimizan su efecto (2).

ÁCIDO GLUTÁMICO (AG) Y ÁCIDO ASPÁRTICO (AA) (53)

Se considera que la mayor parte de las neuronas excitadoras en el SNC utiliza a los aminoácidos AG y AA como neurotransmisores. El AG puede ser sintetizado a partir de la glucosa y otros precursores a través de diferentes rutas metabólicas en el SNC. El se deriva a partir de glutamina, la cual se sintetiza principalmente en los astrocitos.

Asimismo, las células gliales participan en la inactivación de AG. El AA se sintetiza a partir de la transaminación del ácido glutámico. Tanto el AG como el AA ejercen efecto excitador sobre las neuronas mediante efectos sobre receptores membranales.

Se acepta que el AG produce un incremento generalizado en la excitabilidad neuronal (53).

GLICINA

Se forma a partir del ácido glioxílico o de la serina. La glicina actúa en los mecanismos básicos del fenómeno epiléptico a nivel del grupo neuronal por medio de la depresión de la influencia inhibitoria que provoca la difusión de sus receptores, también se sabe que la glicina (GLI) es, un sitio regulador que promueve la activación, el cual reconoce a las poliaminas (espermina y análogos), y otros dos mas que unen iones

Zn^{+2} y Mg^{+2} , los cuales funcionan como inhibidores del flujo de calcio hasta que un cambio de voltaje despolarizante los desplaza de sus sitios de unión (15, 52).

AMINAS BIOGÉNICAS

Catecolaminas: Las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina. Las catecolaminas como la epinefrina (E), la norepinefrina (NE) y la dopamina (DA) son neurotransmisores que intervienen en el fenómeno epiléptico a través de los impulsos nerviosos simpáticos o la histamina que liberan las catecolaminas de sus granulos o vesículas de almacenamiento. En donde intervienen cationes divalentes y los impulsos simpáticos eferentes, actuando a través de acetilcolina, facilitan la entrada de iones calcio a la vesículas y gránulos en cuestión (12).

Serotonina: se sabe que actúa como neuromodulador en algunas áreas cerebrales, se ha observado que el bloqueo de la transmisión catecolaminérgica, ya sea por destrucción de la vías noradrenérgicas o por tratamientos farmacológicos, se reduce el máximo de convulsiones, en algunas variedades de crisis generalizadas. Así mismo se sabe que algunos fármacos que disminuyen los niveles de monoaminas cerebrales incrementan la intensidad de las convulsiones (12).

NEUROPEPTIDOS

Como ejemplo de neuropéptidos tenemos a la sustancia P y hormona liberadora de tiotropina. Son neurotransmisores que a nivel neuronal presentan efectos inhibidores y excitadores en el fenómeno de la epilepsia a través de:

- a) Un bloqueo de almacenamiento del transmisor (catecolaminas, entre otras) en las vesículas.
- b) Incremento de la actividad de los sistemas de liberación del transmisor.
- c) Degeneración de la terminal sináptica
- d) Incremento en la actividad de los sistemas de degradación del transmisor.

- e) Inhibición de la síntesis del transmisor (12).

IONES

La actividad neuronal depende fundamentalmente de las actividades de los iones Ca^{2+} y K^{+} en el medio extracelular. Disminuciones en la actividad extracelular de Ca^{2+} aumentan la excitabilidad neuronal, mientras que aumentos en la actividad del K^{+} extracelular despolarizan la membrana (39).

3.4 CLASIFICACION FARMACOLOGICA

En México con la ayuda de la Comisión de Derechos Humanos y la propia secretaria de salud se ha elaborado un PROGRAMA PRIORITARIO DE EPILEPSIA 1997 condicionado por el Instituto Nacional de Neurología basado en el acuerdo que aparece en el diario oficial del 24 de octubre de 1984.

Desde su creación el P.P.E. (Programa Prioritario de Epilepsia), ha contado con la valiosa acción directa del consejo técnico Interinstitucional, con la participación de diferentes dependencias, entidades e instituciones representadas por distinguidos especialistas de los Institutos Nacionales de Salud, I.M.S.S., I.S.S.S.T.E., S.E.P., D.I.F., I.P.N., U.N.A.M. y CAMELICE, estableciendo los objetivos y metas a corto y mediano plazo. Gracias a las acciones coordinadas del programa se han superado los alcances para normar, coordinar, sistematizar y optimizar las estrategias y acciones necesarias para mejorar la atención del enfermo con epilepsia, desde el punto de vista médico como social.

Por otro lado, conociendo mejor las características propias de la epilepsia en México, como son los factores de riesgo, tanto en la población infantil, como en los adultos, que abarcan desde los problemas perinatales hasta el trauma cráneo encefálico y la neurocisticercosis, se han podido implantar estrategias para prevención y tratamiento de las crisis epilépticas

De esta manera se ha logrado el apoyo del Gobierno Federal y de la Industria Farmacéutica para facilitar la fabricación, importación y mejor distribución de fármacos antiepilépticos que sean efectivos, eficaces y baratos.

Con el fin de facilitar el tratamiento farmacológico inmediato al clínico se necesita de una clasificación de los anticonvulsivantes. Sin embargo, al tratar de comparar los hallazgos y los resultados de los diferentes autores, existe una gran variedad de fármacos para pacientes con crisis generalizadas y parciales, por ello es indispensable apoyarse en criterios universales como son los de la liga internacional contra la

epilepsia, en donde se ha tratado de conjuntar a los principales anticonvulsivos que se utilizan.

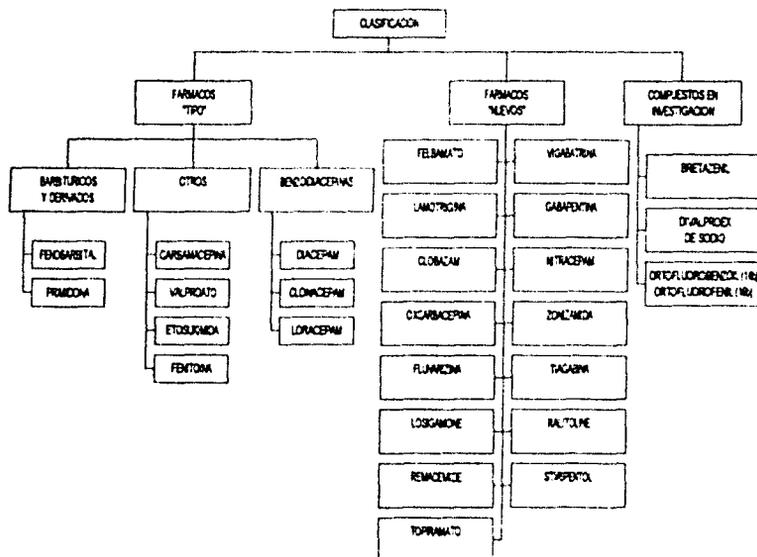


Diagrama 1. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

De igual manera, el grupo de fármacos antiepilépticos "Tipo" (FAEs) incluye a la fenilhidantoína, siendo prácticamente la única hidantoína utilizada, debido a que otras hidantoínas como son la mefetoina (3-metil-5, 5, fenilethidantoína) y la etotoína (3-metil-5, 5, fenilethidantoína) se han abandonado por producir muchos efectos adversos a la primera y por vaga eficacia a la segunda

Con estudios elaborados dentro de las instituciones ya mencionadas, se ha comprobado que la carbamacepina (CBZ) es un derivado de iminoestilbeno con un

grupo carbamilo en posición 5; el valproato (VPA) es un ácido carboxílico ramificado, en los barbituratos como el fenobarbital (FB) y primidona (PRM) que es un fármaco muy relacionado con el fenobarbital. Así mismo entre los 1, 4 benzodiazepinas empleadas destaca el clonacepam, aunque otras como el finitracepam, cloracepato, nitracepam y nordiacepam también tiene marcada actividad anticonvulsiva. Se emplea el clobazam que es el 1-5 benzodiazepina, y el diacepam o loracepam.

Dentro del grupo de las succinimidas, la etosuximida (2-etil-2 -metil succimida) es la que más se emplea. En sí las fórmulas de los barbitúricos, hidantoinas y oxazolidonas tienen muchas semejanzas. El ácido barbitúrico es la molonilurea y las hidantoinas tienen un ciclo de cinco miembros formado por la condensación de ácido acético y urea. En las series de oxazolidinonas y succinimidas uno reemplazado por oxígeno o carbono, respectivamente.

Por otra parte, no menos del 25% de pacientes con epilepsia permanecen refractarios a estos FAEs ^(57, 75). Así mismo surge la necesidad de nuevos FAEs con perfiles clínicos mejorados ⁽¹⁷⁾.

El programa prioritario de epilepsia ha apoyado los ensayos clínicos de nuevos medicamentos, así como el desarrollo de investigación básica, a través de premios otorgados por la UNAM y la iniciativa privada. Cabe destacar que el comité interinstitucional del programa está orgulloso de contar con la colaboración del Dr. Guillermo Carvajal, distinguido investigador, quien ha sintetizado diversos fármacos antiepilépticos, uno de los cuales, la PROPIONAMIDA, que con el apoyo del Instituto Politécnico Nacional, CINVESTAV, UNAM y el INNN, después de demostrar su eficacia anticonvulsiva, la ausencia de efectos tóxicos teratológicos y mutagénicos se ha iniciado su estudio en fase I, en voluntarios sanos para su posterior uso en pacientes con crisis generalizadas y parciales ⁽⁶⁷⁾.

Por otro lado las Instituciones Nacionales de la Salud (NIH) ya antes mencionadas empezaron un monitoreo comprensivo en modelos animales de epilepsia para identificar compuestos antiepilépticos prometedores.

Así mismo más de 14,000 compuestos fueron identificados, a los cuales se le encontró seguridad y eficacia en pruebas humanas autorizadas (80). De esta manera durante la pasada década, más de 15,000 compuestos han sido aprobados en personas con epilepsia en los E.U., por las regulaciones comunes de seguridad y eficacia de nuevos fármacos han sido establecidos en ensayos clínicos, que han valorado científicamente con muchos cientos de pacientes.

En base a los estudios anteriores algunos de estos nuevos FAEs (Fármacos antiepilépticos) han sido inefectivos, sin seguridad, o para tener un desfavorable perfil farmacocinético, sólo algunas han sobrevivido los rigurosos ensayos clínicos.

Por otra parte la mayoría de los FAEs potenciales han sido probados primeramente con ataques parciales complejos con o sin ataques generalizados secundariamente. Así mismo, nuevas aplicaciones de fármacos (NAFs) fueron probados en la AFC (Administración de Fármacos y Comida) en 1991 y 1992 por 3 componentes que pudieran ser comercializados en 1993 Felbamato (Felbatol FBM), lamatrigina (Lamictal LTG); y Gabapentina (Neuntin GNP), Vigabatrina (VGB), Tiagabina (TGB), Zonosamida (ZNS), Flunanzinal (FNZ), Topiramato (TPM), y Oxcarbazepina (OCX) se están realizando ensayos clínicos en los E.U. (42).

Cabe mencionar que también se encuentran en investigación compuestos como:

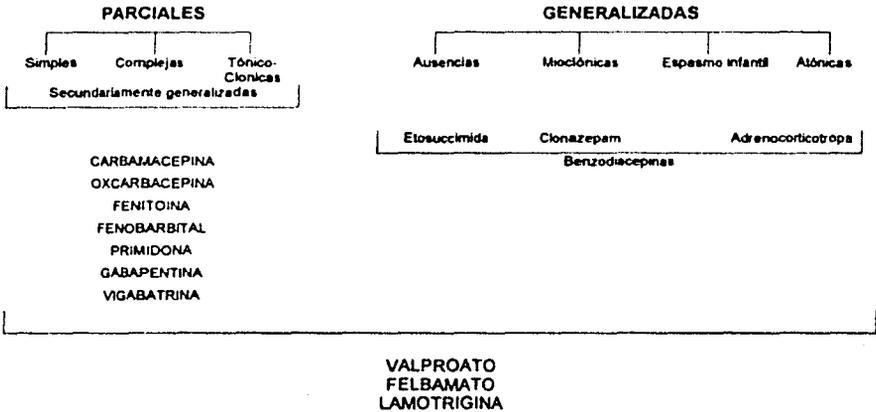
Bretazenil (RO 16-6028) que es un anticonvulsivante de una nueva benzodiazepina (3, 23, 36, 5), el Divalproex de sodio que es un compuesto complejo oligomérico de valproato de sodio y ácido valproico (6), y el orto-Fluorobenzoil-(14b) y orto-fluorofenil-(16b), que son dipeptidoamino-benzofenonas que han sido propuestas para ser utilizados como profármacos a través de hidrólisis enzimática para obtener ortoglicilaminobenzofenonas con una subsecuente ciclización química de benzol [1,4] diazepin-2-onas para ser activas farmacológicamente (40).

En si el tratamiento de la persona con epilepsia está dirigido a controlar sus ataques y permitirle volver a la sociedad con todo su potencial. Para lograr esto, es

necesario recurrir al uso de anticonvulsivantes. La gran variedad de éstos hace posible que el neurólogo tenga a su disposición suficientes medicamentos para lograr una buena estrategia de tratamiento, de esta manera se ha terminado un tratamiento de acuerdo al tipo de crisis epiléptica (ver diagrama 2) (67).

Diagrama 2

Tratamiento de acuerdo al tipo de crisis epiléptica



3.5 RELACION ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA (27)

HIDANTOINA

FENITOINA O DIFENILHIDANTOINA (Epamin)

5-5 Difenilhidantoína.

Para la actividad contra las crisis tónico-clónicas generalizadas resulta esencial la sustitución con un grupo 5-fenilo u otro ciclo aromático. El alquil substituye en la posición 5 que contribuye a la sedación, una propiedad ausente en fenitoína. La posición en el carbono 5 permite asimetría, pero parece haber una pequeña diferencia en la actividad entre isómeros. (ver fig. 2)

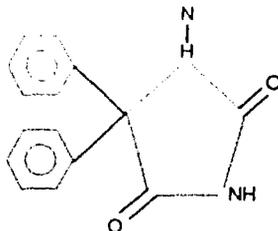


Fig. 2 ESTRUCTURA QUÍMICA DE FENITOINA (5,5 - Difenil - 2, 4, imidazolidindiona)

BARBITURICOS

ANTICONVULSIVANTES

FENOBARBITAL (Luminal)

PRIMIDONA (Mysoline)

La actividad anticonvulsivante máxima se obtiene cuando uno de los sustituyentes en la posición 5 es el grupo fenilo. El derivado 5, 5 difenilo tiene una potencia, anticonvulsivante menor que el fenobarbital. En contraste, el ácido 5, 5 dibencilbarbitúrico provoca convulsiones (ver fig 3 y 4):

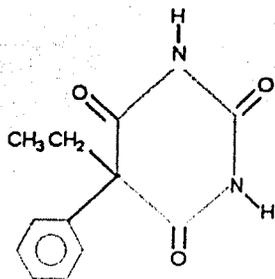


Fig. 3 ESTRUCTURA QUIMICA DE FENOBARBITAL 5-Etil-5-fenil-2,4,6 (1H, 3H, 5H)-primidintrona

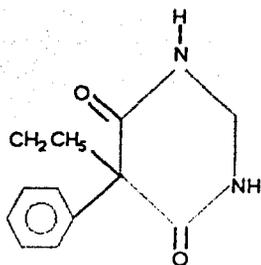


Fig. 4 ESTRUCTURA QUIMICA DE PRIMIDONA 5-Etil-5-fenilhesahidropirimidintrona-4,6.

SUCCINIMIDAS
ETOSUXIMIDA

La etosuximida y la fensuximida, tienen sustituyentes fenilo y son más activas contra las crisis por electroshock máximo. La etosuximida, con sustituyentes alquílicos, es la más activa dentro de este grupo, contra las crisis inducidas por el pentilene-tetrazol y es la más selectiva para las crisis de ausencia clínica (ver fig. 5):

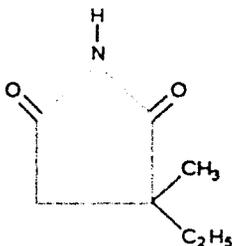


Fig. 5 ESTRUCTURA QUIMICA DE ETOSUXIMIDA 3-etil-3-metil pirolidindiona-2,5.

OXAZOLIDINDIONAS

TRIMETADIONA

Los sustituyentes alquílicos de carbono en la posición 5 son importantes para la selectividad de las oxazolidindionas como antagonistas del pentilenoetrazol en animales y como agentes clínicamente útiles para el tratamiento de las crisis de ausencia. (27) (Ver figura 6)

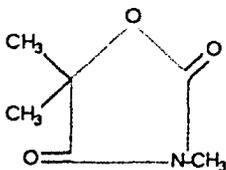


Fig. 6 ESTRUCTURA QUIMICA DE TRIMETADIONA 3-5-Trimetiloxazolidindiona-2,4.

DIPEPTIDOAMINO BENZOFENONAS

Orto-fluorobenzoil-(14b)

Orto-fluorofenil-(16b)

Su relación estructura química-actividad farmacológica esta basada para benzol [1, 4] diacepin-2-onas, en un sustituyente -X electronegativo en el C-7 que es un importante determinante de la actividad anticonvulsiva.

Estos compuestos de orto fluorobenzoil-(14b) y orto fluorofenil (16b), (ver figura 7 y 8), son generalmente más potentes en el relativo uso de metrazol subcutáneo (Metsubc) y máximo electroshock-(MES) para inducir ataques en pruebas demostradas.

El efecto con el cual la naturaleza del benzoil en el ortocarbono 4 (C-4) substituyéndolo por Cl⁻, F⁻, o H⁺ en el compuesto 14b, o substituir el compuesto 16b por F⁻, o H⁺ para aumentar la actividad anticonvulsivante, presentando menor potencia el Cl ≅ F > H. (ver fig. 7 y 8). (25)

Las estructuras químicas de los compuestos 14b y 16b son las siguientes:

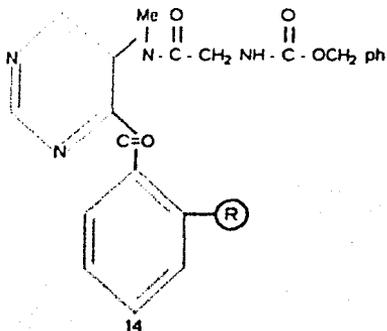


Fig. 7 ESTRUCTURA QUIMICA DE Orto-Fluorobenzoil-(14b)

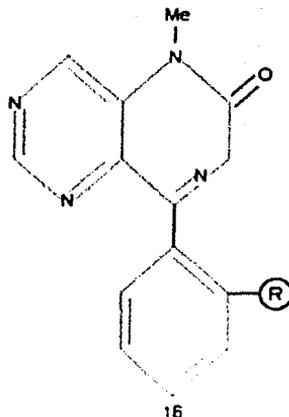


Fig. 8 ESTRUCTURA QUIMICA DE Orto-fluorofenil (16b)

a, R = Cl'

b, R = F Tanto para 14b y 16b. sustituto que hace denotar su mayor actividad

c, R = H anticonvulsiva (25)

1, 4 Benzodiazepinas

Tanto para 1, 4 Benzodiazepinas y fludiazepam, sugieren que la existencia de un grupo fluor en la posición 2 contribuye en forma baja y relativa para inhibir los ataques convulsivos. De 1,4 Benzodiazepinas, prazepam, flutoprazepam y flurazepam con un cambio alquilo en la posición 1 es menos efectivo que los fármacos que tienen un grupo metilo

Por otra parte el efecto de nitrazepam es 4 veces más potente comparado con el efecto mimetazepam ya que sugiere que el reemplazamiento de un grupo metilo por un grupo hidrógeno en la posición 1 es efectivo en el incremento de la actividad anticonvulsivante. Esta misma relación estructura química-actividad farmacológica se observa con el lorazepam y lormetazepam. El nimetazepam y flunitrazepam, los cuales tienen un grupo nitro en la posición 7, muestran mas potencia antiepilépticas que los fármacos que tienen un grupo cloro (nimetazepam vs. Diazepam, flunitrazepam vs. Fludiazepam) (ver tablas 2, 3, 4 y 5) (25)

TABLA 2. EFECTO DE 1, 4 BENZODIACEPINAS USADAS POR DESÓRDENES EN INDUCCIÓN DE CONVULSIONES AMIGDALOIDES

Fármacos	Dosis mg/kg	Periodo de convulsiones	Duración (segundos) después de la descarga
Control	-	5.0 ± 0.0	55.8 ± 3.5
Diazepam	0.5	4.2 ± 0.3	57.5 ± 3.6
	1	2.7 ± 1.3 **	30.1 ± 5.6 **
	2	1.5 ± 0.3 **	22.4 ± 6.6 **
	5	0.8 ± 0.3 **	16.8 ± 4.2 **
Clonazepam	0.1	4.3 ± 0.4	51.3 ± 4.5
	0.5	1.8 ± 0.4 **	25.3 ± 4.4 **
	1	0.8 ± 0.2 **	14.2 ± 3.7 **
	2	0.5 ± 0.2 **	7.3 ± 3.3 **
Clazepeto	1	4.7 ± 0.2	54.1 ± 3.6
	2	4.2 ± 0.3	47.4 ± 3.3
	5	3.7 ± 0.2 **	27.5 ± 3.5 **
	10	1.5 ± 0.3 **	17.0 ± 3.9 **

Cada valor representa una media ± SEM (n=6).

Significativamente diferente del grupo de control * P < 0.05, ** P < 0.01

TABLA 3. EFECTO DE 1, 4 BENZODIACEPINAS USADAS POR DESORDENES ANSIEDAD EN INDUCCION DE CONVULSIONES AMIGDALOIDES

Farmacos	Dosis mg/kg	Periodo de convulsiones	Duración (segundos) después de la descarga
Control	-	50 ± 0.0	54.5 ± 4.0
Fludazepam	0.5	48 ± 0.2	51.3 ± 3.6
	1	3.3 ± 0.4 *	40.2 ± 5.2
	2	1.5 ± 0.6 **	18.8 ± 4.3 **
	5	0.8 ± 0.3 **	14.3 ± 4.9 **
Medazepam	2	4.2 ± 0.5	53.0 ± 5.4
	5	2.5 ± 0.3 **	33.0 ± 4.7 **
	10	1.0 ± 0.3 **	12.3 ± 2.8 **
	20	0.7 ± 0.2 **	8.0 ± 2.8 **
Prazepam	5	5.0 ± 0.0	54.2 ± 2.1
	10	4.0 ± 0.5	45.2 ± 3.6
	20	1.7 ± 0.4 **	20.2 ± 3.5 **
	50	0.7 ± 0.3 **	13.8 ± 5.0 **
Flutoprazepam	5	4.3 ± 0.4	46.8 ± 2.5
	10	3.8 ± 0.4	35.3 ± 5.4 *
	20	2.7 ± 0.5 **	19.5 ± 6.5 **
	50	1.3 ± 0.3 **	15.3 ± 5.40 **
Oxazepam	1	4.0 ± 0.5	49.7 ± 6.6
	2	3.2 ± 0.4 **	40.0 ± 4.3 **
	5	0.7 ± 0.3 **	17.3 ± 6.3 **
	10	0.3 ± 0.2 **	6.2 ± 4.0 **
Lorazepam	1	4.7 ± 0.3	52.8 ± 4.3
	2	2.8 ± 0.4 **	42.7 ± 6.0 *
	5	1.5 ± 0.2 **	19.8 ± 2.6 **
	10	0.5 ± 0.2 **	11.5 ± 3.6 **

Cada valor representa una media ± SEM (n=6).

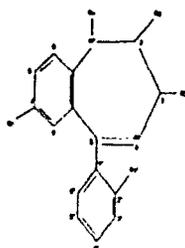
Significativamente diferente del grupo de control. * P < 0.05, ** P < 0.01

TABLA 4. EFECTO DE 1, 4 BENZODIACEPINAS USADAS POR DESORDENES DE ANSIEDAD EN INDUCCION DE CONVULSIONES AMIGDALOIDES

Fármacos	Dosis mg/kg	Periodo de convulsiones	Duración (segundos) después de la descarga
Control	-	50 ± 00	54.5 ± 4.0
Fludiazepam	5	4.8 ± 0.2	50.5 ± 3.0
	10	3.5 ± 0.3 *	37.7 ± 4.9 *
	20	1.8 ± 0.5 **	23.5 ± 6.4 **
	50	0.7 ± 0.2 **	6.2 ± 1.6 **
Nitrazepam	0.1	4.2 ± 0.3	40.3 ± 4.8
	0.5	2.0 ± 0.3 **	20.7 ± 5.0 **
	1	1.0 ± 0.5 **	11.5 ± 4.1 **
	2	0.2 ± 0.2 **	4.3 ± 1.5 **
Nimetazepam	0.5	4.7 ± 0.2	52.5 ± 3.7
	1	4.0 ± 0.5	39.3 ± 5.1 *
	2	0.8 ± 0.3 **	16.7 ± 4.5 *
	5	0.5 ± 0.2 **	13.8 ± 4.3 *
Flunitrazepam	0.5	4.7 ± 0.2	43.7 ± 3.8
	1	2.0 ± 0.4	25.0 ± 2.6 **
	2	0.7 ± 0.2 **	9.2 ± 3.3 **
	5	0.3 ± 0.2 **	6.5 ± 4.3 **
Lormetazepam	2	4.0 ± 0.6	45.8 ± 2.9
	5	2.7 ± 0.3 **	39.7 ± 5.9 **
	10	2.0 ± 0.4 **	29.3 ± 3.1 **
	20	1.0 ± 0.3 **	11.2 ± 4.2 **

Cada valor representa una media ± SEM (n=6)

Significativamente diferente del grupo de control: * P < 0.05, ** P < 0.01



Fármacos	R1	R2	R3	R7	R21	Tipo de Ataque	Duración de DA
Diazepam	CH3	O	H	Cl	H	1 50 (1.17-1.93)	1 30 (0.70-2.15)
Fludiazepam	CH3	O	H	Cl	F	1 42 (1.08-1.85)	1 50 (1.08-2.10)
Medazepam	CH3	H	H	Cl	H	4 17 (3.06-5.28)	5 03 (3.64-6.54)
Prazepam	CH2	O	H	Cl	H	15 3 (12.5-18.9)	15 9 (11.9-21.7)
Flutoprazepam	CH2	O	H	Cl	F	18 4 (13.5-27.0)	13 3 (7.40-21.7)
Flurazepam	CH2CH2N C2H5 C2H5	O	H	Cl	F	13 7 (11.3-16.4)	12 5 (9.13-16.4)
Nitrazepam	H	O	H	NO2	H	0 29 (0.22-0.37)	0 23 (0.12-0.34)
Nimetazepam	CH3	O	H	NO2	H	1 26 (1.00-1.55)	1 32 (0.88-1.90)
Flunitrazepam	CH3	O	H	NO2	F	0 89 (0.63-1.14)	0 83 (0.52-1.12)
Clonazepam	H	O	H	NO2	Cl	0 26 (0.18-0.35)	0 35 (0.22-0.51)
Clorazepate	H	O	COOH	Cl	H	5 24 (3.78-8.50)	4 59 (3.44-6.69)
Oxazepam	H	O	OH	Cl	H	2 16 (1.65-2.69)	2 39 (1.61-3.28)
Lorazepam	H	O	OH	Cl	Cl	2 45 (2.02-2.92)	3 18 (2.38-4.19)
Lormetazepam	CH3	O	OH	Cl	Cl	4 97 (3.26-6.66)	6 67 (4.43-4.43)

TABLA 5. Diferentes 1,4-benzodiazepinas en ataques amigdaloides (estado de ataques y duración de desordenes de ansiedad) y su estructura química (25)

3.6 MECANISMOS DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTICONVULSIVOS.

Mediante el uso de la farmacología molecular (Ariens) se puede estudiar el mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos a través de las interacciones entre las moléculas de los mismos y las de las células del organismo. En donde se toma en cuenta que el fenómeno epiléptico (44), que se puede iniciar a nivel de la membrana, en los canales iónicos, ya sea de sodio, calcio o de cloro, a nivel de sinápsis, con alteraciones de los receptores o quizá también por alteraciones en el flujo axonal o bien a nivel de las dendritas, todo ello implicado con el fenómeno final de la descarga neuronal paroxística, que con el tiempo se hace recurrente y se establece como un fenómeno repetitivo y crónico, al cual llamamos epilepsia, por lo tanto, el conocimiento de las características ontogénicas permite clasificar el fenómeno epiléptico desde un punto de vista genético, molecular y neuroquímico (17, 67, 63)

Los mecanismos que en general han sido descritos para la acción de los anticonvulsivos son los siguientes (37, 56, 57, 62)

- Aumento de la actividad inhibitoria principalmente la mediada por el aminoácido inhibitorio GABA. (aumenta la transmisión sináptica del GABA) (Fig. 10).
- Disminución de la actividad excitatoria por Inactivación del canal de Na^+ por anticonvulsivos (Fig. 11).
- Activación de corrientes de Ca^{+2} Tipo "T". por la reducción de la corriente de Ca^{+2} a través de los canales tipo "T" para este ión (Fig. 13).

En cuanto a la síntesis, degradación y función del ácido GAMA-Aminobutírico (GABA), la presencia del GABA en el cerebro, y su efecto inhibitorio sobre las neuronas, fue descubierto durante los 1950s, en ese entonces se postuló su papel como neurotransmisor. Se encuentra especialmente en los núcleos de la base, hipotálamo, sistema límbico, tálamo óptico, tallo cerebral, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal. Se sintetiza a partir de Glutamato (GLU) por la acción de la enzima glutamato descarboxilasa (DAG), que ha sido usada en el marcado inmunohistoquímico para localizar la distribución de las neuronas que sintetizan al GABA en el cerebro. Por otra parte, el GABA es degradado por una reacción de transmisión e incorporarse al ciclo de Krebs, con la producción de semialdehído succínico y posteriormente ácido succínico. Esta reacción es catalizada por la GABA-transaminasa (GABA-T), una enzima localizada en la mitocondria. Así mismo el GABA es liberado por la estimulación del cerebelo y de la corteza cerebral occipital. A través de las neuronas GABAérgicas tienen un sistema activo de recaptura, y de la GABA-T se remueve el GABA después de ser liberado (Meldum, 1989); estos procesos se describen en la fig. 9. El GABA en forma local (microiontoforesis), en la médula espinal es capaz de deprimir las respuestas postsinápticas espontáneas tanto excitadoras como inhibitorias; además a nivel de la motoneurona puede producir una hiperpolarización celular, es decir un fenómeno de inhibición; también en la corteza cerebral, el GABA puede inhibir las respuestas postsinápticas excitadoras e inhibitorias y así mismo provocar inhibición (hiperpolarización) celular. Los estudios acerca del GABA se han realizado sobre el cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y en el estriado. (54)

En cuanto al mecanismo de acción y receptores del GABA, dependiendo de sus propiedades se han descrito, al menos, dos tipos de receptores gabaérgicos: GABA_A y GABA_B, ambos de carácter inhibitorio. El receptor GABA_A es de localización postsináptica y su activación provoca la apertura de un canal de cloruro, causando la entrada de este ión al interior celular y la consecuencia hiperpolarización. En la neurona el receptor GABA_B es de localización fundamentalmente presináptica y su activación reduce la liberación de otros neurotransmisores, probablemente por una acción, inhibitoria de la entrada de calcio a nivel de la terminal presináptica. Ciertos fármacos ansiolíticos y anticonvulsivos como la BDZs y algunos BARs, parecen modular la

activación de los receptores gabaérgicos, mientras que algunos convulsionantes, ejercen una acción antagonista sobre el receptor GABA_A (7, 12). Como la vigabatrina (VGB) inhibe de forma irreversible y suicida la GABA – transaminasa que cataboliza el GABA a succilsemialdehído y ácido succínico, con una acción mayor sobre la terminación neuronal que sobre la glia. La vigabatrina puede facilitar la liberación de GABA en ciertas estructuras, la tiagabina (TGB) aumenta la concentración cerebral de GABA en la sinapsis inhibiendo de forma intensa y específica la recaptación neuronal y glial de GABA;

El topiramato (TPM) al parecer inhibe los canales de Na⁺; los barbitúricos (BAR) a concentraciones terapéuticas facilita la acción del GABA y prolongando el tiempo durante el cual se encuentra abierto el canal bajo el efecto del GABA; a concentraciones mas altas (que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado del mal epiléptico) inhibe también el canal de sodio y la propagación de descargas paroxísticas, e inhibe tambien los canales de calcio L y N a nivel presináptico reduciendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. Además de impedir la propagación, es capaz de deprimir la actividad de algunos focos epilépticos, lo que indica que actúa sobre neuronas anormalmente activas. Y por ultimo las benzodiazepinas (BZD) a nivel gabaérgico se fija al lugar benzodiazepínico del receptor GABA y aumenta la afinidad del receptor GABAérgico, por el GABA a las altas concentraciones terapéuticas inhibe los canales de Na⁺; reduciendo las descargas de alta frecuencia; a dosis mas altas inhibe tambien los canales L y N de Ca²⁺ reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatontos. En si la potenciación de la inhibición del Gabaérgica, puede conseguirse aumentando la síntesis, facilitando la liberación y la acción sobre el receptor e inhibiendo la recaptación y degradación (Ver figura 9 y 10)

(23)

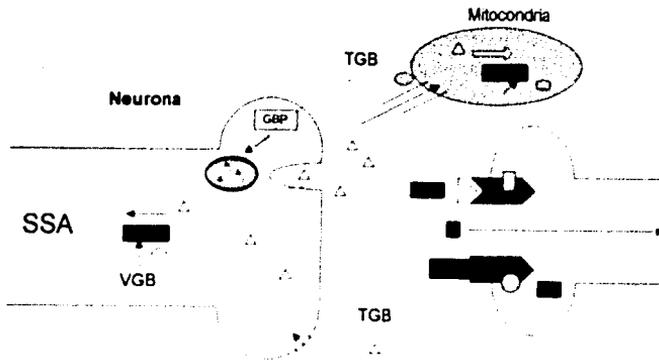


Figura 9. FACILITACIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA COMO MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS. GABA: ácido γ -aminobutírico; GABA-T: GABA-transaminasa; SSA: semialdehído succínico; VGB: vigabatrina; GBP: gabapentina; TGB: tiagabina; TPM, topiramato; BAR: barbitúrico; BZD: benzodiazepinas.

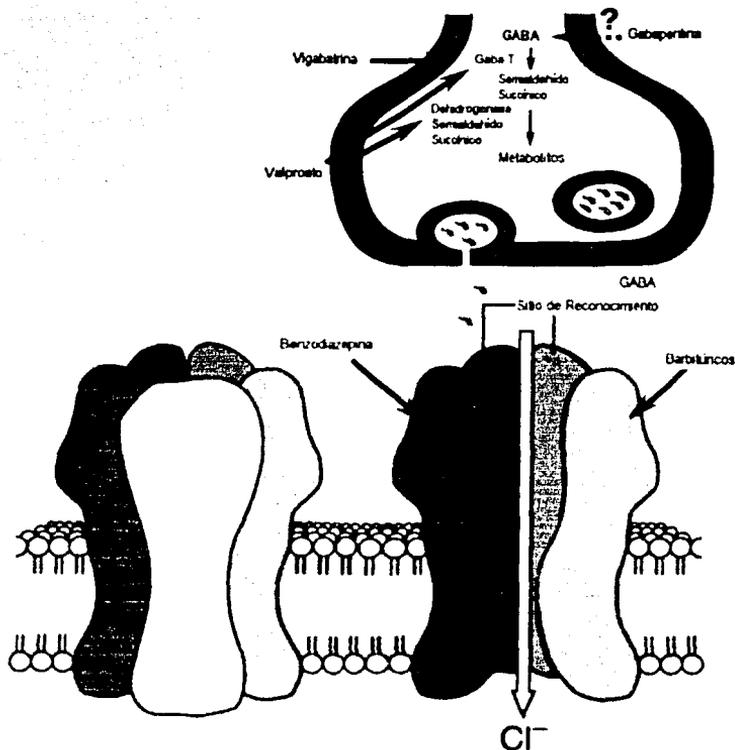


Fig. 10, TRANSMISION SINAPTICA INCREMENTADA DEL GABA. En presencia de GABA, el receptor GABA_A (estructura del lado izquierdo) se abre, lo que permite la entrada de Cl⁻, que a su vez incrementa la polarización de la membrana. Algunos fármacos anticonvulsivos actúan mediante reducción del metabolismo del GABA. Otros actúan a nivel del receptor GABA_A e incrementa la entrada de Cl⁻ por reacción al GABA. Como se describió en el texto, la gabapentina tiene a nivel presináptico el efecto de promover la descarga de GABA, en la actualidad se investiga su objetivo molecular. GABA - T, transaminasa del GABA

En cuanto a la inhibición de los canales de sodio los fármacos como la fenitoína o la carbamazepina que actúa por este mecanismo se fija a la forma inactiva del canal de sodio dependiente de voltaje, lo que requiere se active previamente el canal; cuantos mas canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su sitio de acción y lo bloquee, por lo tanto se unen mas al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. La fijación de la fenitoína y la carbamazepina al canal de sodio se produce a concentraciones terapéuticas y en el mismo lugar que la batracotaxina (sitio BTx-B). El fenobarbital, la pirimidona y el clonazepam actúa sobre el mismo sitio, pero a concentraciones mas altas, compatibles con las que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado del mal epiléptico (Ver figura 11) (23).

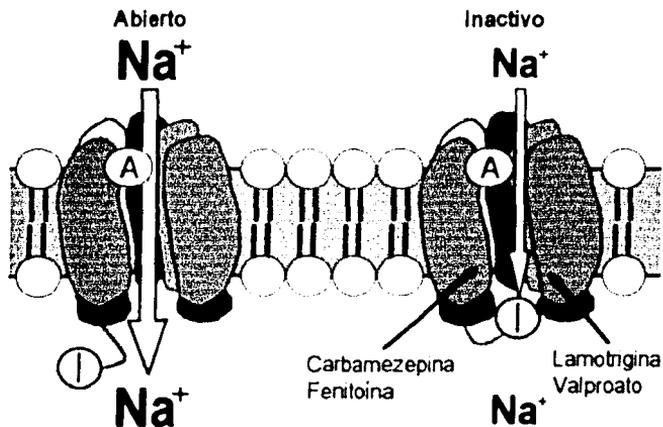


Fig. 11 INACTIVACION DEL CANAL DE Na^+ INTENSIFICADA POR EL FÁRMACO ANTICONVULSIVO. Algunos fármacos anticonvulsivos prolongan la inactivación de los canales de Na^+ , y por lo tanto, reducen la capacidad de las neuronas para efectuar activación a frecuencias altas. Obsérvese que el propio canal inactivado parece conservarse abierto, pero que queda bloqueado por la compuerta de inactivación (I). A, Compuerta de activación

Con respecto a la **Neurotransmisión excitatoria** en cuanto a su mecanismo de acción y receptores se puede decir que mediante el uso de agonistas farmacológicos se han identificado cuatro tipos de lugares receptores para los aminoácidos excitatorios, estos agonistas permiten un incremento de la probabilidad de apertura de los canales iónicos. Se conocen 4 tipos distintos. El de mayor afinidad para el N-metil D-aspartato (NMDA), otro que reconoce mejor al ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolepropiónico (AMPA), otro al ácido quisqualico (QA) y uno más, que reconoce mejor al ácido kainico (AK) (1).

El receptor NMDA, es un receptor ampliamente regulado ya que tiene al menos 5 sitios distintos de unión de ligandos; éstos permiten que el receptor modifique su conformación y abra un canal de calcio por el cual se permite el ingreso de este catión a la célula, despolarizándola.

Estos sitios son el sitio de unión para el GLU (Glutamato), otro para la unión de su coagonista la glicina (GLI), un sitio regulador que promueve la activación, el cual reconoce a las poliaminas (espermina y análogos), y otros 2 más que unen iones Zn^{+2} y Mg^{+2} , los cuales funcionan como inhibidores del flujo de calcio hasta que un cambio de voltaje despolarizante los desplaza de sus sitios de unión (52)

La inhibición de los canales de Na^{+} regulados por voltaje en las sinápsis excitatorias es uno de los mecanismos de acción más frecuentes de los fármacos antiepilépticos; así como el bloqueo del sitio de unión de su coagonista GLI insensible a estricnina (13). O bien el bloqueo directo sobre los canales iónicos a los cuales están acoplados, canal de calcio para receptores NMDA o canal de sodio para los receptores No NMDA (13, 59, 65)

En si para conseguir la inhibición de la excitación glutamatérgica (23) se reduce la liberación de ácido glutámico y antagonizando su efecto sobre el receptor NMDA. Las benzodiazepinas, la lamotrigina y la fenitoina reducen la liberación de ácido glutámico, pero no está claro en que cantidad contribuye este efecto a su acción anticonvulsiva. El ácido glutámico actúa sobre diversos tipos de receptores cuya naturaleza y funciones

han sido descritas en el apartado 3.3. el receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y solo se activa si existe despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no solo de sodio sino también de calcio; por ello se le considera un receptor "amplificador" que reexcita neuronas que ya habían sido despolarizadas y su antagonismo suele producir efectos anticonvulsivos; además, el receptor NMDA que tiene varios sitios que modulan la acción del ácido glutámico, como el sitio feniciclidina que es inhibido por la dizocipina y el sitio glicina (equivalente al sitio benzodiacepínico GABAérgico) que es inhibido por el felbamato (23). En la figura 12 se describen los mecanismos de acción de algunos fármacos antiepilépticos para inhibir la neurotransmisión excitatoria (ver figura 12). (23)

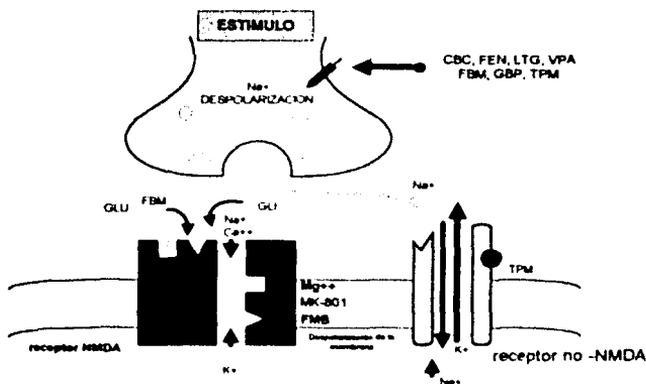


Figura 12. INHIBICIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA COMO MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACO ANTIEPILÉPTICOS GLU: glutamato; CBC: carbamacepina; FEN: fenitoina, LTG lamotngina; VPA: valproato; FBM: felbamato, GBP: gabapentina, TPM: topiramato, GLI: glicina, MK-801: dizocipina.

Por último, en cuanto a la reducción o inhibición de la corriente por los canales de Ca^{2+} la entrada de calcio en la terminación facilita la liberación de neurotransmisores excitadores y de lugar a la despolarización mantenida que se observa en los cambios paroxísticos de despolarización de las células que actúan como marcapasos. Existe el bloqueo de otras corrientes de calcio (por ejemplo corrientes de tipo L, N, P, Q y R) que han sido propuestas como contribuyentes a la acción antiepiléptica. La inhibición de los canales L y N a nivel presináptico con concentraciones supratérmica de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores excitadores; por un mecanismo similar actúan los antagonistas del calcio, como la flunarizina. Los canales T intervienen en la actividad marcapasos de las neuronas talámicas relacionadas con los ritmos de 3 ciclos por segundo que se observan en el EEG de los pacientes con ausencia; estos canales son inhibidos por el valproato y la etosuximida, lo que puede explicar su efecto antiausencia. (ver Figura 13).

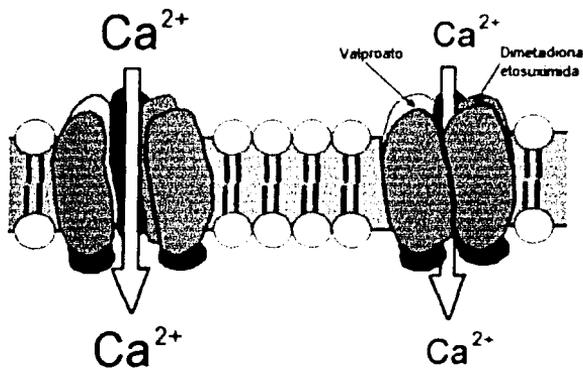


Fig. 13 REDUCCION DE LA CORRIENTE POR LOS CANALES DE Ca^{2+} DEL TIPO T, INDUCIDA POR LOS FARMACOS ANTICONVULSIVOS. Algunos fármacos antiepilépticos reducen el flujo de Ca^{2+} a través de los canales tipo T, con lo que se reduce la corriente de marcapasos subyacente al nmo talámico en espigas y ondas que se registran en las crisis de ausencia generalizadas

3.7 MODELOS EXPERIMENTALES PARA EVALUAR EL EFECTO DE UN COMPUESTO ANTICONVULSIVO.

Sabemos que existen en el ser humano y en los animales, diferentes tipos de crisis epilépticas (CE) que se manifiestan clínicamente de diferente manera, de acuerdo con el sitio o área del Sistema Nervioso Central en que se originen

Debido a que uno de los principales problemas en la investigación de la epilepsia ha sido encontrar modelos experimentales que se asemejen al fenómeno clínico de la crisis epiléptica en el humano, se ha propuesto que en el laboratorio la epilepsia pueda reproducirse de acuerdo con los procedimientos de inducción, ya sea por agentes clínicos o bien por agentes químicos, en el primer caso el principal ejemplo son los modelos de epilepsia refleja foto sensitiva o bien la secundaria al estímulo físico del electrochoque. Por otro lado, estarían los modelos experimentales de la epilepsia, en donde la reproducción del fenómeno epiléptico está orientado hacia las manifestaciones conductuales del animal. Lo importante de los modelos experimentales que se mencionan en este apartado, junto con sus referencias anexas será seleccionar cualquiera de estos modelos, de acuerdo con los avances de la investigación, para el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos y otros que requieren confirmación para su aplicación práctica en el manejo del enfermo epiléptico (Programa prioritario de epilepsia 1997)

Para llevar a cabo un modelo experimental, usualmente se eligen mamíferos (Ratas, ratones, monos, gatos, mandriles, entre otros) que presentan manifestaciones eléctricas y conductuales similares a los de la epilepsia humana (Fernández – Guardiola, 1993) En los modelos experimentales para inducir convulsiones, se pueden tomar en cuenta cuatro aspectos principales

- Especies
- Convulsiones : Fármaco a utilizar, vía de administración, medición de convulsiones (Cualitativas o cuantitativas).
- Tipo de convulsiones a evaluar.
- Tipo de antiepiléptico a evaluar

De esta manera los modelos experimentales de epilepsia pueden clasificarse en los indicados por los agentes químicos (Solis y Arauz, 1986, Dinagledine; 1990). En el primer nivel, los agentes físicos pueden dañar receptores sensoriales o afectar directamente áreas encefálicas (como el electrochoque) (Goodman, 1953). Por otro lado, en el segundo nivel de los agentes químicos se incluye a los provocados por la aplicación tópica o por la administración intraventricular, Intraciternal o sistemática de sustancias, o bien inducidos por la supresión de la administración de un agente químico (Barbitúricos, etanol, GABA, entre otros) (Toman, 1946; Swinyard, 1952, Pylkko y woodbury, 1961, Dimgledine, 1990. Fragoso – veloz, 1990; Brailowsky; 1991; Bagetta, 1992) Al considerar el tipo de mecanismos implicados en la producción de las crisis, los modelos experimentales de epilepsia (MEE) pueden ser provocados generalmente por interferencia en la función de la sinapsis inhibitorias (bicuculina, picrotoxina, estricnina, entre otros)(Dinaledine y Gierstad, 1980) o por facilitación de las excitatorias (acetilcolina, glutamato, aspartato, Kainato, entre otros)(Sperk, 1983; Collignde y Bliss, 1987; Solis; 1991, Maggio, 1995), y también por alteraciones inespecificas de la excitabilidad neuronal (Electrochoque) (Goddard, 1969; Wada y Sato, 1974; Dingledine, 1990) otros mecanismos son la producción de las crisis por alterar el metabolismo neuronal (Hidrazonas del fosfato de pindoxal, aliglicina, entre otros), la destrucción de neuronas inhibitorias (Crema de alumina, ac Quinolinico, entre otros)(Purpura; 1972) o modelos naturales de epilepsia en animales experimentales (Brailowsky – S, 1991). En el diagrama 3 se resume la clasificación general de las MEE.

CLASIFICACION DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA

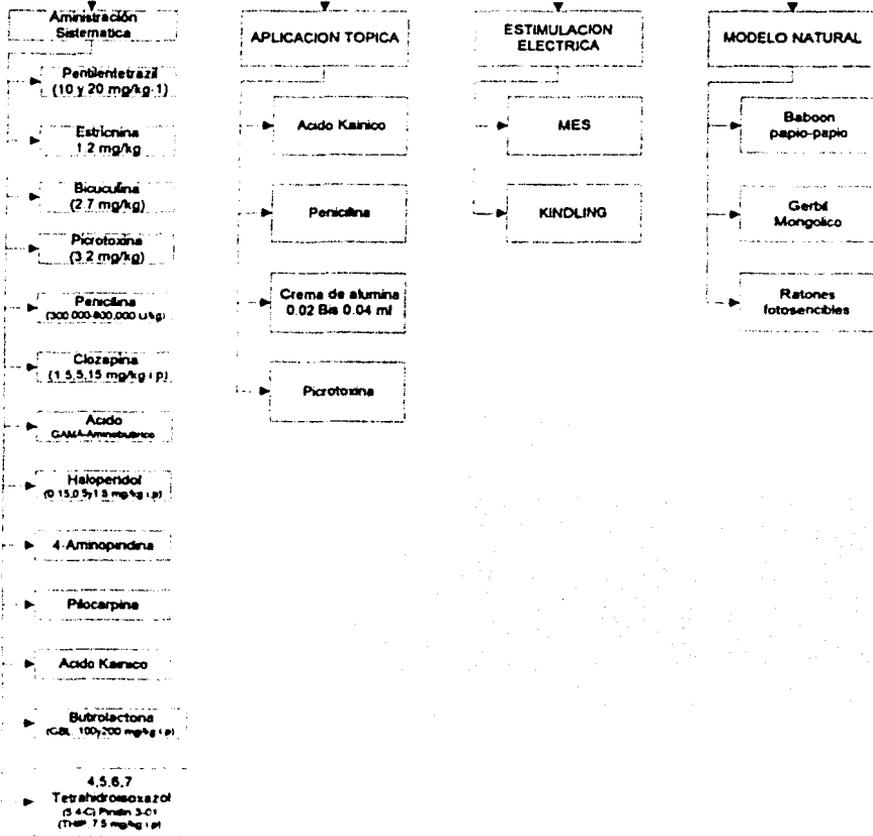


DIAGRAMA 3: CLASIFICACION DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA (19 70).

Para la valoración del efecto antiepiléptico del fármaco evaluado generalmente se considera la incidencia del efecto convulsivo, el tiempo de duración del periodo convulsivo, el tipo de crisis convulsivas y la frecuencia de las mismas (Feria – Velasco, 1986).

Lo anterior es fácil observarlos en los modelos "en vivo" pero no sucede lo mismo "en vitro" que también son de gran utilidad, como ejemplo, los estudios en rebanadas de cerebro ya sea de animales de experimentación o provenientes de biopsias humanas (Avoli, 1991), o en el cultivo de células nerviosas. Estas neuronas se pueden mantener en cultivo por varios meses y son excelentes para llevar a cabo registros intracelulares asociados con la aplicación iontóforética de neurotransmisores y de compuestos agonistas y antagonistas de estos neurotransmisores (Barker y Ransom, 1978)

Existe una gran gama de modelos experimentales para inducir convulsiones pero, sólo mencionaremos los que consideramos mas relevantes en donde su importancia de estos mismos radica en la evaluación de la presencia del cuadro epiléptico a través de parámetros cualitativos (movimientos mioclónicos de los miembros y movimientos faciales) cuantitativamente (EEG), y diferentes fármacos a evaluar tanto convulsivos como anticonvulsivos

En este apartado mencionaremos las características de algunos de los modelos experimentales para inducir epilepsia por lo que empezaremos a comentar un estudio:

A) "Administración aguda y crónica de clozapina₅₁) que produce grandes acciones proconvulsiva como el Halopendol en convulsiones hipocampo focales en ratas con movimiento libre". Para este modelo se ocupan ratas Wistar macho. Así mismo, para medir la existencia del cuadro epiléptico, los animales son anestesiados con pentobarbital sódico. Se le implantan electrodos tripolares (Tres torceduras de línea de acero inoxidable cubiertas de poliuretano) bilateralmente, con las puntas colocadas en el giro dentro de hipocampo dorsal (Bregma posterior de 3.5 mm. y superficie cortical de 40 mm.) se colocan los tornillos de acero inoxidable en el cráneo con cemento acrílico dental y conectados con un socket (Cable enchufe).

A los animales se les aplica haloperidol (0.15, 0.5, o 1.5 mg/kg) intraperitonealmente 1 hora antes de cada estimulación eléctrica.

Los animales reciben pulsos de estimulación eléctrica de 2 Hz por 12.5 segundos. Se usa un sistema de estimulación asistido por computadora automatizada (Nihon Koden, Sen - 7103) y unidades para producir convulsiones. Se manifiestan convulsiones de estado 1 que son referidos a inmovilidad, seguimiento de los temblores o locomoción sin un componente clónico, basado en la clasificación de Racine (1972).

La severidad de las convulsiones se determina por la medición del tiempo total después de las descargas epilépticas primarias y secundarias, el cual se presenta en el EEG (Ver figura 14).⁽⁵¹⁾

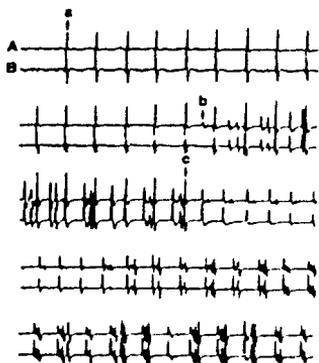


Fig. 14 El registro del EEG intracraneal bilateralmente de el giro dentado durante la estimulación Kindling a 2Hz. Los trazos consecutivos son mostrados en la cumbre de la base. (A) registro isolateral del lado estimulado. (B) Registro contralateral. (a) Comienzo de la estimulación Kindling; (b) gatillo después de la descarga (DD). (c) Termino de la estimulación En este record. el UNP (Umbral del número de pulso) es 15 (el número de pulsos estimulados de (a) a (b))

B) "Evaluación del muscimol en tres modelos de epilepsia no convulsiva generalizada (Mal de petit) inducida por agentes químicos".⁽¹⁶⁾

En este modelo se usan ratas Wistar macho. A estos animales se les induce epilepsia mal de petit a través de la administración de GAMA-butirolactona (GBL) (100 y 200 mg/kg i.p.), pentilenetetrazol (PTZ) (20 mg/kg i.p.), y 4, 5, 6, 7 tetraidosoxazol [5, 4 -C] piridin 3-0l (THIP) (7.5 mg/kg i.p.) de manera bilateral se le aplica el muscimol (2 ng/0.2 ml/lado).

Así mismo, para medir la existencia del cuadro epiléptico, los animales son anestesiados con pentobarbital sódico. Se les implanta 4 electrodos de acero inoxidable colocados bilateralmente en la corteza parietal y frontal y se conectan a un micronector. También a las ratas se les coloca dos cánulas guía de acero inoxidable (od=0.4 mm, i.d = 0.3 mm) dirigidas bilateralmente en el SN, usando técnicas estereotáxicas (A/P=2.0 mm M/L= 2.0 mm, D/V = 60 mm; Posición plana del cerebro, con lambda como referencia) Tanto las cánulas como el microconector, se aseguran en el sitio de unión con cemento acrílico dental.

La severidad de las convulsiones, se determina por EEG en el animal con movimiento libre de los electrodos, el cual se presenta en el EEG (Ver figura 15).⁽¹⁶⁾

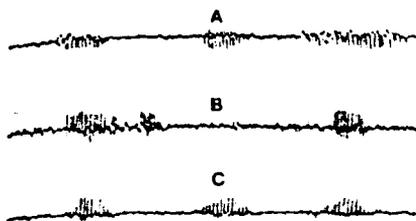
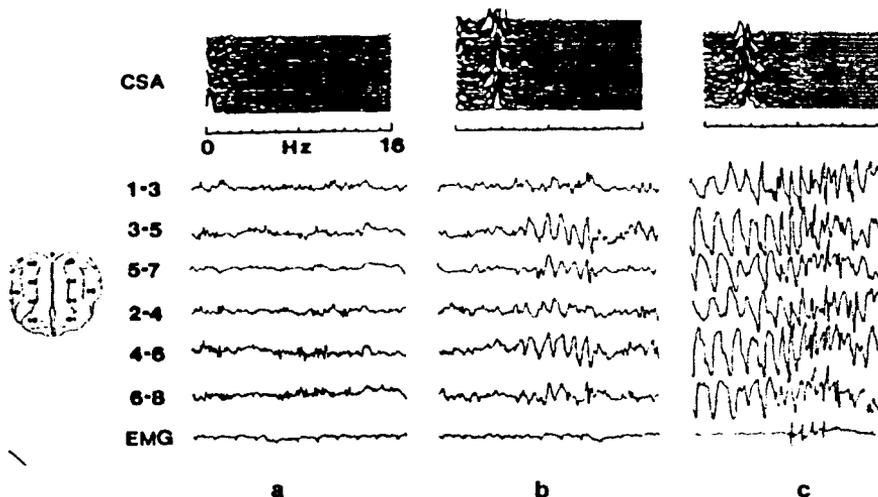


Fig. 15 los ejemplos de picos y ondas de las descargas registradas en la corteza fronto-parietal después de la inyección de 100 mg/kg i.p de GBL (μ -Butirolactona) (A) 20 mg/kg i.p de PTZ (Pentilenetetrazol) (B) y 7.5 mg/kg de THIP (4, 5, 6, 7 tetrahidroxazol [5, 4-C] piridin 3 - 0l (C) en una cepa sin crianza en ratas no epilépticas

C) "Convulsiones generadas por penicilina"⁽¹¹⁾ En este modelo se utilizan gatos adultos los cuales se les anestesia con pentobarbital. Se les aplica intravenosamente 300,000 – 900,000 u/kg de penicilina para inducir las convulsiones. De esta manera, para evaluar la existencia del cuadro epiléptico en los animales; se realiza una incisión mediana en el cerebro en la cual se colocan tornillos de acero inoxidable (006-96), los cuales se colocan en las regiones temporal, occipital, parietal, central y frontal en forma bilateral en la superficie dura del cerebro para el registro del EEG (Ver fig. 16).⁽¹¹⁾



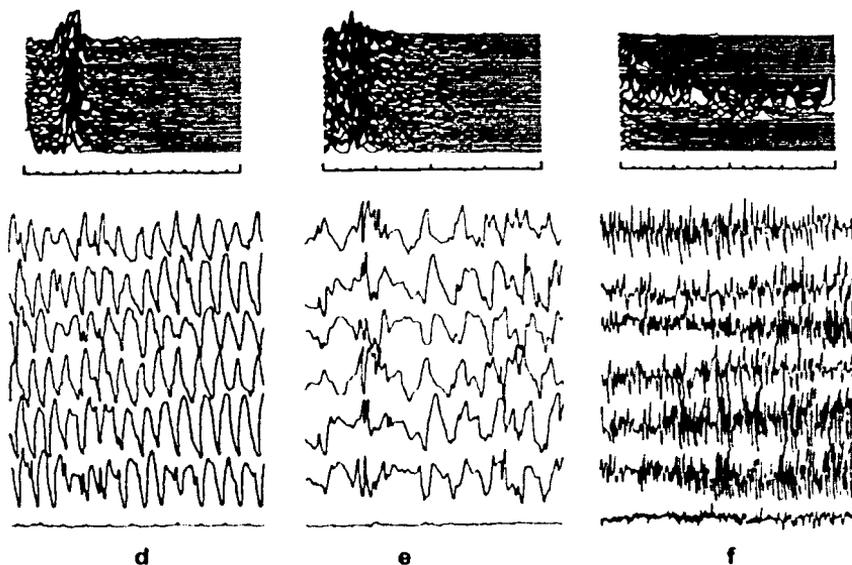


FIG. 16 EL ARREGLO ESPECTRAL COMPRIMIDO EN FORMA SECUENCIAL (AEC), EL EEG (ELECTROENCEFALOGRAMA) Y EMG (ELECTROMIOGRAMA) DE UN GATO INDIVIDUAL DURANTE 3 SECCIONES REGISTRADAS SEPARADAMENTE, SIGUIENDO LAS INYECCIONES INTRAMUSCULARES DE PENICILINA a Normal animal despierto, b: 3 a 4 c/s de descarga de onda baja se observa 15 minutos después de la inyección de 300,000 a 400,000 u/kg, c: 3 a 5 c/s de picos y ondas complejas de 30 a 45 min. Siguiendo una dosis similar, d. se observan descargas de picos y ondas continuas de 30 – 45 min. Siguiendo la dosis de 400,000 a 500 000 u/kg e se observa el modelo de alto voltaje, ondas bajas al azar y picos de 45 – 60 min después de la dosis de 500,000 a 900,000 u/kg, las cuales culminaron en f. Convulsiones de gran mal (11)

D) 1º. "Actividades anticonvulsivas de 4 - (4 - Fluorofenoxi) Semicarbazona, benzaldehído: Ensayo Kindling corneal en ratas"⁽¹⁸⁾. En este modelo se utilizan ratas Sprague Dawley macho. A estos animales se les inducen convulsiones eléctricamente a través del método "Kindling" el cual consiste en la aplicación de trenes de pulsos eléctricos utilizando un electrodo bipolar. Que se coloca estereotáxicamente dentro del hipocampo ventral bajo anestesia de ketamina-xilazina, [Lothman 1988]. Para evaluar existencia del cuadro epiléptico, se observa cualitativamente 5 estados de convulsiones motoras: 1 (Movimientos clónicos faciales y de la boca); 2 (es 1: movimientos plus de la mano), 3 (estado 2. Movimiento plus de los miembros delanteros); 4 (Estado 3 Movimientos traseros en forma plus), 5 (Estado 4. movimiento plus trasero y falsos) ⁽¹⁸⁾

2º. "Evaluación del compuesto IV en las convulsiones inducidas por PTZ". En este método se utilizaron ratones en donde el PTZ se aplicó intravenosamente a una concentración de 0.34 ml/min 1 hora después de haber aplicado el compuesto IV intraperitonealmente a los ratones (13 y 18 mg/kg) Para evaluar la presencia del cuadro epiléptico es a través de la observación cualitativa de los primeros estirones de todo el cuerpo y mantener los movimientos clónicos de los miembros delanteros. ⁽¹⁸⁾

3º. "Evaluación del compuesto IV en convulsiones inducidas por bicuculina, picrotoxina y estricnina". En este modelo se utilizan ratones a los cuales se les administra Bicuculina, Picrotoxina, y estricnina en forma subcutánea a una dosis de 2.7, 3.2, y 1.2 mg/kg Respectivamente. Estas dosis se administran 1 hora después (el tiempo del efecto máximo del compuesto IV) de haber inyectado intraperitonealmente con el compuesto IV a dosis de 13 y 18 mg/kg. Lo que se observa son movimientos clónicos de los miembros delanteros y traseros (para ver mas información ver la referencia) ⁽¹⁸⁾

Como se había dicho, existe una gran variedad de modelos de epilepsia. El cuadro 1 incluye una buena parte de ellos. a pesar de que no hablaremos aquí de todos ellos, si se trataran ejemplos de todos los grupos para las epilepsias generalizadas, se hablará

de 3 modelos de crisis de ausencias (Genéricas e inducidas farmacológicamente); para las epilepsias parciales, se trataran varios modelos de actividad paroxística inducida eléctrica o farmacológicamente. (22)

Cuadro 1. EPILEPSIA EXPERIMENTAL.

A. Modelos de actividad epileptógena generalizada.

1. **Modelos Genéticos:** Gallinas, Ratonés, (Cepas DBA/2), Tottering, Ciertas ratas Wistar y Fisher, gerbil, Perro beagle, Mandril senegales (Papio papio) entre otros.
2. **Crisis inducidas por estimulación eléctrica:** Electrochoque, Kindling.
3. **Modelos farmacológicos:**
 - 3.1. **Agonistas de la excitación.**
 - 3.1.1. Efectos Directos: Glutamato, aspartato, homocisteinato, NMDA, kainato, etc.
 - 3.1.2. Efectos Combinados: pentilinetetrazol, anticolinesterasicos, Fluorotil, entre otros.
 - 3.2. **Agonistas de la inhibición**
 - 3.2.1. Efectos sobre el receptor GABAérgico: THIP, muscimol.
 - 3.2.2. Efectos combinados: gamma hidroxibutirato.
 - 3.3. **Antagonistas de la inhibición GABA érgica**
 - 3.3.1. Bloqueadores de la síntesis aliglicina, tiosemicarbazida, ácido 3-mercaptopropiónico, entre otros.
 - 3.3.2. Bloqueadores de receptor: Bicuculina, picrotoxina, penicilina, betacarbolinas, barbitúnicos. convulsivamente.

- 3.4. Convulsivantes metabólicos: metiomina sulfoximina, ácido monofluoroacético, deoxiglucosa.
- 3.5. Inhalantes: Fluorotil, tolueno, benceno
- 3.6. Crisis inducidas por privación: barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, bromuros, entre otros

B. Modelos de actividad epileptógena localizada.

1. Metales convulsivantes: cobalto, tungsteno, fierro, crema de aluminio, entre otros
2. Congelación
3. Estimulación electrónica focal. Kindling
4. Fármaco: antagonistas del GABA (bicuculina, picrotoxina, penicilina, entre otros), baclofen, ovabaina, estnrcnina, kainato, tóxina tetánica, estrógenos conjugados, acetilearnitina, entre otros.
5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG).

C. Modelos de status epilepticus.

1. Electrochoque
2. Administración sistemática de agonistas del glutamato: NMDA.

3. Administración sistemática de antagonistas del GABA y de la glicina: Bicuculina, estriquina, entre otros.
4. Colinomimético: pilocarpina (1 litio).
5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG).

D. Modelos In Vitro.

1. Tejido epiléptico
2. Estimulación eléctrica
3. Manipulación del ambiente iónico
 - 3.1 Alto Potasio.
 - 3.2 Alto Magnesio.
 - 3.3 Bajo Calcio.
4. Aplicación de fármacos: bicuculina, picrotoxina, penicilina, 4-aminopiridona, entre otros. (22)

3.8 CONCLUSIONES

Los organismos internacionales han aceptado que la epilepsia es un problema de salud pública lo que requiere un esquema de manejo del enfermo epiléptico (prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) que incluya los tres niveles de atención.

- El recopilar información bibliográfica relevante de diferentes agentes químicos que se utilizan como anticonvulsivantes y modelos experimentales de epilepsia (1990 – 1998), es de gran ayuda para tratar a pacientes que padecen esta enfermedad.
- La epilepsia es una enfermedad por si misma o una enfermedad de fondo, como un tumor, una infección, una malformación congénita o alguna otra causa más
- La epilepsia se clasifica en base a la etiología, edad del inicio, fenomenología clínica, electrofisiológica y una respuesta al tratamiento en:
 1. Crisis generalizadas
 2. Crisis parciales
 3. Inclasificables
- Los neurotransmisores que participan en el fenómeno epiléptico son:

Acetilcolina (Ach), Acido δ - Aminobutirico (GABA) los aminoácidos: Acido glutámico (AG), Acido Aspártico (AA), Glicina (Glt), Aminas biogénicas: catecolaminas, serotonina; neuropeptidos; Iones: Ca^{2+} , K^+ y Cl^-
- La clasificación farmacológica en base a los OMS, INNN y la liga internacional contra la epilepsia, facilita el tratamiento farmacológico inmediato al clínico

- En el fenobarbital, primidona (Barbitúricos), Metosuximida (etosuximida) y la trimetadiona (oxazolindionas) presentan máxima actividad anticonvulsivamente cuando uno de sus sutituyentes en la posición 5 es el grupo fenilo, La etosuximida y las oxazolindionas con sustituyentes alquílicos de carbono en la posición 5 son importantes como antagonistas del pentilene tetrazol en animales de experimentación, En la orto - fluorobenzoil - (14b) y orto - fluorofenil - (16b) (Dipeptidoaminobenzofenonas) su relación estructura actividad esta basada para benzol [1,4] diazepin-2-onas, con el sustituyente F(fluor) electronegativo en el C-7 siendo un importante determinante de la actividad anticonvulsiva.
- Los mecanismos que en general han sido descritos para la acción de los anticonvulsivos son los siguientes
 - a) Aumento de la actividad inhibitoria principalmente la medida por el aminoácido inhibitorio GABA (aumenta la transmisión sináptica del GABA).
 - b) Disminución de la actividad excitatoria por inactivación del canal de Na^+ por anticonvulsivos
 - c) Activación de corrientes de Ca^{+2} tipo "T" por la reducción de la corriente de Ca^{+2} a través de los canales tipo "T" para este ión.
- Los modelos experimentales para evaluar el efecto de un compuesto anticonvulsivo en base a una investigación bibliográfica son de gran utilidad permitiendo mejorar su especificidad, actividad farmacológica y farmacocinética, así como la búsqueda de nuevos fármacos anticonvulsivos
- Existen muchos métodos de tratamiento para la persona con epilepsia, por lo que el uso juicioso de estos tratamientos en conjunto con todas las investigaciones por hacer, ayudaran de una manera mas integra y segura a este tipo de personas para su reintegración a la sociedad y a la felicidad que tienen derecho

3.9 PANORAMA FUTURO DE LA EPILEPSIA (48)

La epilepsia representa el padecimiento neurológico más frecuente que afecta a la humanidad y es de tiempo inmemorial a través de los siglos se le menciona en la literatura médica más antigua, la babilónica, como un azote que desde entonces ha representado un grave problema médico social

En la actualidad, durante la llamada década del cerebro que representa los últimos 10 años de este milenio, se ha alcanzado grandes logros en el conocimiento de la fisiopatogenia de la epilepsia, como son las bases moleculares de la descarga epiléptica que se ha demostrado, gracias al descubrimiento de enzimas de restricción y técnicas de DNA recombinante y que junto con los estudios de ligamiento, han permitido encontrar marcadores genéticos que identifican claramente varios síndromes epilépticos con mutaciones en diferentes cromosomas que muestran marcadores, siendo responsables de padecimientos frecuentes como son la epilepsia mioclónica juvenil (ligamiento localizado en el cromosoma 6p) con heterogeneidad genética, lo que explicaría que la expresión genotípica de esta alteración genética puede caracterizarse no sólo por la crisis mioclónicas, sino también por ausencias y crisis tónico-clónicas

Todos los avances han permitido diseñar medicamentos antiepilépticos de acuerdo con el mecanismo específico o con el tipo de crisis epiléptica y establecer un mayor pronóstico correlacionado al síndrome epiléptico y en un gran número de casos, lograr la curación de la epilepsia, ya sea con medicamentos o con procedimientos quirúrgicos cada vez más sofisticados

Es posible que durante los próximos 5 años surjan mejores métodos para el tratamiento de las epilepsias, a partir de diversas líneas de investigación

- 1) Los fármacos que hoy se encuentran en pruebas clínicas son δ -vinil GABA y Tiagabina. La disponibilidad de estos nuevos compuestos, junto con la comprensión refinada de las aplicaciones óptimas de los nuevos fármacos

disponibles, como lamotrigina y gabapentina, habrá de ser beneficiosa para muchos pacientes.

- 2) Se está investigando el valor profiláptico del ácido valproico en la epilepsia de inicio retrasado después de traumatismo encefálico, si da buenos resultados, este será el primer tratamiento preventivo de eficacia reconocida en cualquier forma de epilepsia
- 3) La investigación de los mecanismos autoinmunitarios que se identificaron en una forma frecuente de epilepsia, la encefalitis de Rasmussen, se extenderá a las formas comunes de epilepsia. Si los hay, estos mecanismos en subgrupos de formas frecuentes de epilepsia darán por resultado inmunoterapias novedosas.
- 4) Cada anticonvulsivante tiene sus características por lo cual es importante una discusión a fondo de sus efectos, defectos y capacidades de control de las crisis con el médico a cargo del caso.
- 5) Utilizar como tratamiento para la epilepsia la cirugía. Este enfoque aunque aparenta ser agresivo demuestra ser una opción real para aquellos casos con gran dificultad en su control o lesiones localizadas de fácil acceso. La cirugía para epilepsia incluye el estudio detallado del proceso epiléptico con las técnicas más modernas y sofisticadas, entre las cuales se incluyen electrodos intracorticales, el uso de rejillas llenas de electrodos para localizar focos y el microscopio de disección para hacer una cirugía lo más pequeña y precisa posible.

Resumiendo, esta visión general de la epilepsia que le he presentado, diría que la epilepsia hoy día sigue siendo una condición que afecta a un grupo significativo de personas. Su identificación y categorización se hace por métodos neurofisiológicos y de imagen (algunos laboratorios, han podido estudiar las diferentes frecuencias de la actividad eléctrica cerebral y por medio de las computadoras hacer una imagen de éstas y luego asignarles colores ("Brain Mapping") Esta metodología está bajo estudio y debe usarse prudentemente por la poca información relativa que da para su costo) luego de un historial médico detallado y un examen neurológico preciso. Hoy día, la persona con epilepsia tiene más métodos de tratamiento a su disposición que jamás hayan existido por lo que el uso juicioso de estos tratamientos en conjunto con todas las

investigaciones por hacer ayudarán de manera mas integra y segura a la persona con epilepsia en su reintegración a la sociedad y a la felicidad que se debe de otorgar. (1,67).

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Academia Mexicana de Neurología A.C. (Insurgentes sur 3877, Delegación Tlalpan, Colonia La Fama, México D.F. Tel. 568-68-48
2. A. H., Yhomson, Brodie M. J. Pharmacokinetic optimization of anticonvulsant therapy. *Clin. Pharmacokinet*, 1992, 23 216-230.
3. Avoli, M. 1991. Aminoácidos receptores excitatorios en el neocortex epileptogénico humano en: *Epilepsia experimental* (Brailowsky, S. y Otero - Siliceo, E. Eds.). Acad. Méx. Neurol. México D.F. Pp. 1991-2000
4. Begetta, G. Iannone, M. Scorsa A.M. and Nistico G. 1992, "Taerine - induced seizures and brain damage in LiCl-treated rats can be prevented by N-nitro-L arginine methyl ester". *European Journal of pharmacology* 213 Pp 301-304.
5. Barker, J.L. y Ransom, B.R. 1978 pentobarbitone pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture *J Physiol* 280 Pp. 355-372.
6. Beydoun, M.D. A., I.C. Sacckellares. "Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy A double - Blind. Concentration - response design clinical trial". *Neurology* 1997, 48 182-188.
7. Brailowsky - S The GABA - Withdrawal Syndrome. *Proc West - Pharmacol - Soc*, 1991, 34 227-228
8. Brabcoud R., Kubova H., "Effects of a Benzodiazepine, Bretazenil (Ro 16-6026) on Rhythmic Metazol EEG Activity comparison white standard anticonvulsants". *Epilepsy*, 1993, 34(b) 1135-1140

9. Bowery, N.G. 1993. GABAB receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1993, 33:109-147.
10. Bourhim M. MD Kanyonyo, DM Lambert. "[Rational conception, synthesis and evaluation of phenytoinergic potential anticonvulsivants. A series of retrobenzamides: N-(nitrophenyl) Benzamides and N-(aminophenyl) Benzamides]". *J. Pharm Belg* 1197, 52(5):181-9 Sep - Oct.
11. Burchiel K. F. Myers Robert R. R., "Visual and auditory Evoked responses during penicillin induced generalized Spike and wave activity in cats" *Epilepsia*, 17; 293-311, 1976 Raven Press, New York.
12. Calixto, G.E. y Brailowsky, S. Neuroesteroides. Neuromodulares de la excitabilidad cerebral. *Gac. Med. Mex.* 1990, 134(1): 69-84
13. Chapman, A.G., Meldrum, B.S. Excitatory amino acid antagonist and epilepsy. *Biochem soc. trans.* 1993, 21:106-110.
14. Collingridge, G.L. y Bliss, T.P. 1987 NMDA receptors. Their role in long - term potentiation. *TINS*. 10: 288 - 293
15. Croucher, M.J., Bradford H.F. The influence of strychnine - insensitive glycine receptor agonist and antagonist on generalized seizure thresholds. *Brain Res.* 1991, 543:91-96.
16. Depaulis A., O.C. Snead III, "Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents". *Brain Research*, 498 (1989) 64-72.
17. Dichter, M.A. 1994, "Emerging insights into mechanism of epilepsy implications for New Antiepileptic Drug Development". *Epilepsia*, 1994, 35 (Suppl 4) 551-557

18. Dimmock Jonathan R., Puthucode Ramanan N., "Anticonvulsant Activities of 4-(4-Fluorophenoxy) Benzaldehyde semicarbazone". (Drug Development research, 46: 112-125 (1999).
19. Dingledine, R. McBain, C.F. y McNamarra, J.O. Excitatory amino acid receptors in epilepsy. TIPS. 1990, March, 11.
20. Engel, J. Jr. Concepts of Epilepsy Epilepsia 1995, 36 (Suppl. 1): 523-529.
21. Fernandez – Guardiola, A. 1992 Modelos experimentales de epilepsia. Gaceta medica de México 128 (4). Pp. 443-460
22. Feria – Velasco, A. Martinez de Muñoz, D y Rubio D.F. 1986. Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario Ed. Trillas. México Pp. 19-98
23. Flores F. Farmacología Humana 3ª. Edición. Ediciones Científicas y Técnicas. S. A., 1997 Pp. 489-511.
24. Fragoso V. Massie, L. Alvarado, R. y Tapia, R. 1990 Seizures and wet dog shakes induced by 4-aminopyridine, and their potentiation by nifedipine. Eur. J. pharmacol. 178:275-278
25. Fukinaga Masafumi, Ishizawa Keisuke, Kamei Chiaki Anticonvulsant Properties of 1, 4 – Benzodiazepine Derivates in Amygdaloid Kindled seizures and their chemical structure related anticonvulsant action. Pharmacology 1998, 57, 233 – 241.
26. Gayton A. C. , MD y John E. Hall PhD. Fisiología y fisiopatología, sexta edición, Mc Graw-Hill interamericana 1997 Págs 361-490
27. Goa, K.L. Ross, S.R., Chrisp P. Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy Brugs 1993, 46: 152-176.

28. Goddard, G.V. Meintyre, P.C. Leech, D.K. 1969. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol* 25:295-330
29. Goodman L.S., Grewal, M.S. Brown, Brown, W.C. and Swinyard, E.A. 1953 "Comparison of maximal seizures evoked by pentilene tetrazol (Metrazol) and electroshocks in mice and their modification by anticonvulsant drugs". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 108 pp. 168-173.
30. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª edición, Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires Argentina, 1991.
31. Gordon K., "Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study". *Neurology* 1996; 46:969-974.
32. GP Souza de Coelho. E. Elisabetsky, DS Nunes; SK Robelo, Nascimento da Silva M.F. "Anticonvulsant properties of gammadecolonatone in mice. *Ethapharmacol*, 1997, 58(3): 175-81 Nov.
33. Goldlust A., Su T.Z., Welty D.F., Taylor C.P. y Oxender D.L. "Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes, in metabolic pathways of glutamate and GABA" *Epilepsy Research*, 22 pp 1-11 1995
34. Graves, N.M. Leppik E. "Advances in pharmacotherapy: recent developments in the treatment of epilepsy" *J. Clin. Pharmacol. Ther* 1993, 18. 227-42.
35. H. Kubova Pavel Mares. "Anticonvulsant action of Oxcarbazepine, Hydroxy carbamazepine, and carbamazepine against Metrazol - Induced Motor Seizures in developing Rats", *Epilepsia* 1993, 34(1) 188-192
36. H. Kubova Rathouska. P. Mares. "Anticonvulsant effects of Bretazenil (Ro 16-6028) Durin ontogenesis". *Epilepsia*, 1993, 34(6) 1130-1134

37. Haugicou a R; H. Kuboua; P. Mares "Qualitative changes of anticonvulsant action of felbamate during development in Rats". Brain Dev, 1998, 20(4). 222 - 6 Jun.
38. Katzung, B. Mg. MD PHD and Anthony J. Trevor, PHD. Farmacología Básica y clínica , 6ª ed. El manual moderno, México D.F. - Santafé de Bogota, 1997, 283-285.
39. Kelly, K. M. Gross, R A Macdonald R L. Valproic acid selectively reduce the low-threshold (I) Calcium current in rat nodose neurons Neurosci Lett. 1990, 116: 233-238.
40. Kruse R. Schneble H. Dosificación y farmacología de los principales antiepilepticos. Memonx: special Neurologie, latros ediciones Ltda., 1992: 136 y 137.
41. Keshava K.S. Murtly, Edward E. Knaus "Synthesis of pyrimido [1,4] diazepin-2-one analogs and their Evaluation as Anticonvulsant Agents". Drug Development Research 1999, 46:155-162
42. Leppik ILO E. MD, Nina Graves, Pharm D, and Ornneg Devinski, MD, Epilepsia I: Diagnosis and treatment, Noviembre 1993, 11: 923-950
43. Lynch M.J., S.S. Raphael, Métodos de laboratorio 2ª edición Nueva editorial Interamericana. 1977 Pp. 664-671.
44. Loupe Ps; Schoeder SR Tessel RE. "Effects of neuroleptic and anticonvulsant drugs on repeated acquisition learning in microencephalic and normal rats", Exp. Clin. Psychopharmacol Nov. 1997, 5(4) 323-33
45. Maggio, R 1995. "Inhibition of nitric oxide synthasa dramatically potentiates seizures induced by kainic acid and pilocarpina in rats" Brain Research. 679 Pp 184-187.
46. Mares, P. Haugicoua, "Anticonvulsant action of gabapentin during postnatal development in rats", Epilepsia, Aug 1997, 38(8) 893-6

47. Mc Donald R.L. Kelly K.M. "Antiepileptic drug mechanism of action", *epilepsia* 1995, 34(Suppl2): S2-S12.
48. Mc Namara, J.O. 1994. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J.Neurosci.* 1994, 14: 3413-3425.
49. G. Bertram Katzung, MD. PHD. *Farmacologia básica y clínica, 7ª. Edición editorial El Manual Moderno. México, D.F. Santa Fé de Bogota 1997, Páginas: 456-477.*
50. Meldrum, D.S. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia. Suppl.* 1996, 6:S1-S11.
51. Minabe yoshio, Watanabe Kei-Ichiro, et al; "Acute and Chronic Administration of Clozapine Produces Greater Proconvulsant Actions than Haloperidol on focal Hippocampal seizures in freely Moving Rats". *Synapse* 29 272-278 (1998).
52. Mulzac Duanna y Kenneth R. Scott, "Profile of anticonvulsant activity and minimal toxicity of methyl 4-[(P-Chlorophenyl) amino] 6-Metyl - Oxo Cycloex 3 en 1 Oate and some Prototype antiepileptic Drugs in Mice an Rats", *epilepsia* 1993, 34(b): 1141-1146.
53. Nakanishi, S. And Masu, M. 1994. "Molecular Diversity and Fuctions of glutamate receptor" *Annu. Rev. Biophys Biomol Struct* 1994, 23 329-348.
54. Norhito y Kryoshi, M. Kenro, O. Shinkein, N y Yakungahr, F 1996 Recen progress in development of psicotropic drugs. Anticonvulsant an overview on the mecanism of action. *Zasshi, Chemical abstract.* 1996, 16 151
55. Palmer, K I, Mc Tavish D Feibamate a review of its pharmacodinamic and pharmacokinetic properties, and terapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993, 45:1041-1065

56. Paschoa Della De. Fw Mandema. RA Voskuyl, M. Danhof. "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling of the anticonvulsant and electroencephalogram effects of phenitoin in rats". *F. Pharmacol exp ther*, feb., 1998, 284(2): 460-6
57. PA Akah, Al Nwambie. "Experimental Study of the anticonvulsant plants used, for treatment of infantile convulsion in Nigeria"; *Brain Res Bull*, 1997, 44(5): 611-3.
58. Pilkko, O.O. Woodbury D.M. 1961 "The effect of maturation on chemically – induced seizures in rats". *Journal of pharmacology, experimental and therapeutics*. Pp. 185-190.
59. Porter, R. J. Y Rogawski, M. A. New antiepileptic Drugs: From serendipity to rational discovery. *Epilepsia*. 1992, 33 (Suppl.1) S1-S6.
60. Purpura, D P., Penry J.K., Tower. D.B Woodbury, D.M. y Walter, D.R. (Ed). 1972. *Experimental models of Epilepsy A manual for the laboratory Woker*. Raven Press. New York. Pp. 607.
61. Quiñónes G. Rubio D.F. "Mecanismos básicos de la epileptogénesis". En *compendio de la epilepsia*. Programa prioritario de la epilepsia, México 1996.
62. Rall T.W. and Schleifer L.S. "Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia", *las bases farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman y Gilman. 8ª Ed. Editorial Panamericana 1991, 433-457
63. Ramsay, R E. *Advances in the pharmacoterapy of epilepsy*. *Epilepsia* 1993, 34 (suppl. 5) S9-S-16.
64. Reynolds E.H. *Vigabatrin Br. Med. J* 1990, 300: 277-278.

65. Rogawski, M. A. Porter, R. J 1990. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol.* 1990, 42: 223-285.
66. Rubio, D.F. *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales.* Instituto Nacional de neurología y neurosología. Feria - Velasco, A. Martínez de Munos D. Y Rubio D.F. 1997, 1-16, 66-80, y 85-95
67. Rubio Donnadiev Francisco. "Manual clínico de epilepsia" editorial Amanuense; 1997, 9 - 12. Programa prioritario de epilepsia: www.ssa.gob.mx/externos/ppe/avances.html
68. Sánchez Maciaz Rogelio *Ciencia y Tecnología: "Cirugía para epilepsia"*, Mayo-Junio Correo electrónico rmacias@zeus.ccu.umich.mx 1998. Año 3 Num. 16
69. Shank R.P. "Topiramato. Preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant". *Epilepsia.* 1994, 35(2): 450-460.
70. Solís Ortiz H.J. y Arauz Contreras J 1986. Modelos experimentales de epilepsia en: Feria Velasco, A; Martínez de Muñoz, D. Y Rubio-Donnadieu F. *Epilepsia: Un enfoque multidisciplinario México, D.F. ed. Trillas Pp 74-97*
71. Solís, H. Bravo y Galindo morales, J.A. 1991. Modificación de la inhibición recorrente por la estimulación electrónica interactiva o por la aplicación local de fármacos convulsivantes al hipocampo. En: *Epilepsia experimental. series en neurología.* S. Brailowsky y E. Otero (Eds). Acad. Max Neurol México D.F. 12, Pp 211-224.
72. Sorkin, E.M., Goa, K.L. Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993, 45: 409-427.

73. Sperk, G; Lassmann, H. Baran, H. Kish, S.J. and Hornykiewicz, O. 1983. "Kainic acid induced seizures: Neurochemical and histopatological changes". *Neuroscience*. 10Pp. 1301-1315.
74. Stanley, K.J. Soldo, B.L. and Proctor, W.R. "Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptor". *Science* 1995, 269. 977-980.
75. Suzanne Leobel, Geoge Spratto, ph. D., *Manual de farmacologia edit Limusa primera de México: 1991* pág. 364.
76. Suzdak, P.D. and Jansen, J.A. 1995. "A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor". *Epilepsia* 1995, 36(6): 612-626.
77. Suzuki, S. Rogawski, M.A. T-Type calcium channels mediate the transition between tonic and phasic, firing in thalamic neurons. *Proc. Natl acad. USA.* 1992, 86:7228-7232.
78. Swinyard, E.A. Brown, W.C. Goodman L.S. 1952. "Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats". *Journal pharmacology, experimental and therapeutics*. 106 Pp 319-330
79. Tomas, J.E.P. Swinyard E.A. Goodman, L.S. 1946. *J Neurophysiol.* 9 Pp 231-240.
80. Uthman Basim M. Rowan A. James, Tiagabine for complex partial seizure. *Arc. Neurol* 1998, 55: 56 – 62.
81. Wada, J.A., Soto, M. 1974. Generalized convulsive seizure induced by daily stimulation of the amigdala in cats. *Neuronal* 24: 556-674.

82. White H.S. 1997. "Clinical significance of animal seizure models of mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs". *Epilepsia* 38(suppl. 1) S9-S17. 1997, 38 (suppl.1): S9-S17.