



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**Totalidad de Créditos y Alto Nivel Académico**

EL PAPEL DE LA PROTEÍNA DE VESÍCULA SINÁPTICA 2A  
EN LA EPILEPSIA

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A:

YARETT PAOLA URBINA JIMÉNEZ

Asesora:

Dra. María del Carmen Frías Domínguez

Ciudad Universitaria, Cd. Mx

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## DEDICATORIA

A Dios y al Señor Jesucristo. Porque Jehová da la sabiduría, y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia. Prov. 2:6

A mi familia, que con tanto amor me ha apoyado toda la vida.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios y al Señor Jesucristo.

### A mis padres:

Juan Manuel y Lorena

Quienes con su amor incondicional y sus enseñanzas han sido los pilares de mi formación. A mi papá, por ser mi gran ejemplo en esta hermosa profesión. Y a mi mamá, por su admirable forma de ser. Les agradezco todo con mucho amor.

### A mis hermanos:

Karina y Joel

Por ser mi mayor inspiración, por alegrar todos mis días y vivir tantos momentos juntos. Por enseñarme que el amor de hermanos es infinito.

### A mis abuelitos:

Rodolfo, Ma. Elena, Rosalía y Marus

Con admiración y mucho amor. Por ser mi ejemplo de vida, cuidarme, darme sabios consejos y siempre procurar que nada nos faltara.

A mis tíos y primos:

Yohali, Poncho, Abraham, Samuel y Miriam.

Por su apoyo, cariño, y por su valiosa compañía en momentos inolvidables.

Xeliz, Eli, Itzel y todos los demás.

Que siempre me ha apoyado y motivado con cariño.

A Daniel:

Por todo el amor, apoyo, motivación y por estar a mi lado en cada momento. Por impulsarme a cumplir mis metas y compartir nuestros logros.

A mis amigas:

Kenia, Xcaret, Alicia y Mafer

Por vivir conmigo momentos maravillosos durante toda la carrera, brindarme su sincera amistad y cariño, por siempre apoyarme en todo.

A mis amigos:

Oscar, Paulina, Andrea y Anahí

Por estar conmigo a lo largo de muchos años enseñándome con cariño el valor de una amistad duradera.

A mi asesora:

Por su valioso tiempo, paciencia, amabilidad, dedicación y aportación de conocimiento. Por guiarme paso a paso en este trabajo.

A la UNAM, máxima casa de estudios, y a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia:

Por darme grandes oportunidades en mi formación profesional.

A Thander, Cráneo, Toby, Kira y Kiritos por ser mis primeros pacientes.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
1. Epilepsia .....	4
1.1 Epileptogénesis .....	12
1.2 Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos .....	14
2. Excitabilidad neuronal.....	16
2.1 Iones y membrana plasmática .....	16
2.2 Mecanismo de la excitabilidad neuronal .....	20
2.3 Transmisión del impulso nervioso.....	27
3. Transmisión sináptica .....	31
3.1 Sinapsis eléctrica.....	33
3.2 Sinapsis química.....	34
3.3 Neurotransmisores.....	37
3.3.1 Síntesis de neurotransmisores.....	42
3.3.2 Remoción del neurotransmisor del espacio sináptico .....	43
3.4 Receptores de neurotransmisores .....	44
3.5 Fenómenos sinápticos relacionados con la epilepsia .....	48
4. Dinámica vesicular .....	53
4.1 Liberación de neurotransmisores.....	54
4.2 Reciclaje de vesículas sinápticas .....	60
5. Proteína de vesícula sináptica 2 .....	64
5.1 SV2A.....	69
5.2 Levetiracetam .....	72
ANÁLISIS Y CONCLUSIÓN .....	77
REFERENCIAS.....	80

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	6
Figura 2.....	16
Figura 3.....	24

Figura 4.....	25
Figura 5.....	26
Figura 6.....	27
Figura 7.....	28
Figura 8.....	30
Figura 9.....	31
Figura 10.....	32
Figura 11.....	34
Figura 12.....	35
Figura 13.....	37
Figura 14.....	58
Figura 15.....	59
Figura 16.....	62
Figura 17.....	63
Figura 18.....	66
Figura 19.....	72

#### LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.....	19
Cuadro 2.....	39
Cuadro 3.....	43
Cuadro 4.....	47

## RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes, ocasionadas por descargas eléctricas paroxísticas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas hiperexcitables de la corteza cerebral, dando lugar a diferentes manifestaciones clínicas. La relevancia de esta enfermedad en humanos y animales, a nivel mundial, ha conducido a un gran número de investigaciones científicas sobre su fisiopatología y posibles tratamientos que, en ocasiones, no proporcionan los resultados deseados. Por ello es importante seguir avanzando en la investigación sobre agentes terapéuticos innovadores como lo son aquellos que actúan sobre la proteína de vesícula sináptica 2A (SV2A).

Con la finalidad de contribuir al estudio de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo y tratamiento farmacológico de la epilepsia, se realizó este trabajo mediante una revisión bibliográfica sistematizada sobre las bases neurofisiológicas implicadas en esta enfermedad, enfatizando la dinámica vesicular que involucra la participación de varias proteínas, entre las cuales destaca SV2A como moduladora de la liberación de neurotransmisores.

Los temas abordados como la clasificación de la epilepsia y epileptogénesis muestran algunas implicaciones de esta enfermedad, mientras que los aspectos de excitabilidad neuronal, transmisión sináptica y dinámica vesicular brindan un panorama general sobre el amplio funcionamiento del sistema nervioso, cuya alteración es la base funcional relacionada con la epilepsia. Se incluyen avances recientes referentes al conocimiento de la proteína de vesícula sináptica 2, específicamente de la isoforma SV2A, que es el sitio de unión del levetiracetam, fármaco antiepiléptico del cual se mencionan las características más importantes.

El estudio del origen molecular de la epilepsia, particularmente la participación de SV2A, es trascendental ya que sus alteraciones pueden ser causa de la enfermedad y ha sido identificada como un blanco para el tratamiento antiepiléptico, siendo un campo prometedor de avance en la atención de esta importante enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es la enfermedad cerebral crónica más frecuente que afecta a personas de todas las edades. Esta enfermedad se manifiesta en forma de crisis epilépticas recurrentes, desencadenadas por una descarga eléctrica paroxística e hipersincrónica de un grupo de neuronas hiperexcitables de la corteza cerebral, localizadas en lo que se conoce como foco epiléptico, tal como lo describen García y Simón (1)

Cruz y colaboradores (2) refieren que más de 50 millones de personas en todo el mundo padecen epilepsia. En el caso de México, la prevalencia estimada es entre 349 a 680 personas por cada 100,000 habitantes en la población general y entre 180 a 400 personas por cada 100,000 habitantes en la población infantil. Resaltando que la mayor frecuencia de presentación de la epilepsia es en la edad pediátrica y el sexo masculino es el más afectado. En nuestro país, cada año se reportan de 400 a 800 casos nuevos por cada 100,000 niños (2).

En el área de medicina veterinaria se considera el problema neurológico más frecuente en pacientes caninos. Es causa usual de convulsiones en perros ya que representa 14% de las consultas con signos neurológicos y de éstos, el 80% de los casos se debe a epilepsia idiopática (3).

La epilepsia está considerada dentro de las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población infantil en México (2). Además, como mencionan Valdés-Galván y colaboradores (4), los pacientes de cualquier edad con epilepsia tienen un riesgo de mortalidad tres veces mayor que la población en general; esto se debe a la falta de control de las crisis epilépticas, pues al momento de presentar una crisis corren el riesgo de sufrir traumatismos, fracturas, quemaduras, entre otros accidentes. También se ve afectada la calidad de vida de los pacientes, ya que suelen presentar problemas psicosociales, como depresión y ansiedad (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 70% de las personas con epilepsia podrían vivir sin crisis, si se diagnosticaran y trataran adecuadamente (5).

La investigación científica sobre epilepsia (abarcando su desarrollo, diagnóstico y tratamiento), brinda la oportunidad de beneficiar la salud de la población que la padece, mejorando su calidad de vida. Es por esto, que la investigación específicamente sobre la proteína de vesícula sináptica 2A (SV2A), es un campo novedoso para el desarrollo de fármacos destinados al tratamiento de la epilepsia y, por otra parte, permite obtener mayor conocimiento sobre el desarrollo de la fisiopatología de esta enfermedad a nivel molecular.

Es importante realizar la revisión de los temas y conceptos principales en el ámbito de la epilepsia, para comprender lo que esta enfermedad implica. De igual manera, es fundamental abarcar una recopilación de las bases neurofisiológicas como lo son la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y el ciclo vesicular, para entender el funcionamiento neuronal y relacionarlo con el papel de la proteína SV2A. Con respecto a esta proteína, si bien aún no se conoce a profundidad, se ha obtenido información significativa y se sabe que es de suma importancia en el ciclo de las vesículas sinápticas, permitiendo el correcto desarrollo de los procesos de comunicación neuronal; de manera que diversas alteraciones en esta proteína derivan en el desarrollo de epilepsia (6). Todos estos relevantes aspectos son abordados en el presente trabajo.

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## 1. Epilepsia

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) en el año 2014 (7) define a la epilepsia como una enfermedad cerebral que implica la existencia de cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas, que ocurran separadas por un plazo superior a 24 horas.
2. Una sola crisis epiléptica no provocada unida a una alta probabilidad, por el origen causal de la misma, de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes (de al menos un 60%, similar al riesgo de recurrencia que hay después de presentar dos crisis no provocadas).
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

En la definición clínica práctica de la ILAE se menciona que el tiempo de separación de 2 crisis no provocadas debe ser mayor a 24 horas, porque las crisis agrupadas en un rango de 24 horas presentan el mismo riesgo de recurrencia que una crisis única, que es de 40 a 52%. En cambio, cuando ocurren dos crisis con la separación de tiempo establecido anteriormente, el riesgo de presentar una tercera crisis es de 60 a 90% (7).

Como lo mencionan Tirado y Alba (8), esta definición de epilepsia conlleva a considerarla una enfermedad y no simplemente un trastorno o alteración, enfatizando así en la gravedad de este padecimiento. Como lo dice la definición práctica de la ILAE, “la epilepsia no tiene que durar necesariamente toda la vida y se considera resuelta si el paciente lleva 10 años sin crisis y no ha recibido fármacos antiepilépticos durante al menos los últimos 5 años, o cuando se ha superado la edad de un síndrome epiléptico dependiente de la edad” (7).

Los síndromes epilépticos son “trastornos en los que se agrupan una serie de manifestaciones clínicas y eléctricas de forma bien definida para cada uno de ellos; se caracterizan en función de la edad de inicio, la etiología implicada, la presencia

o ausencia de una base genética, el tipo de crisis epilépticas, los hallazgos neurofisiológicos, los factores precipitantes de las crisis, su evolución, posibles secuelas neurológicas y psicosociales, la respuesta al tratamiento antiepiléptico y el pronóstico a largo plazo” según Tirado y Alba (8).

En la clasificación operacional de los tipos de crisis de la ILAE, se define crisis epiléptica como “la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro” (9). Recordando que la presentación de una sola crisis epiléptica no indica necesariamente que un individuo padece epilepsia, pues para considerarse epilepsia es necesario que se cumplan los requisitos anteriormente citados en la definición de la ILAE.

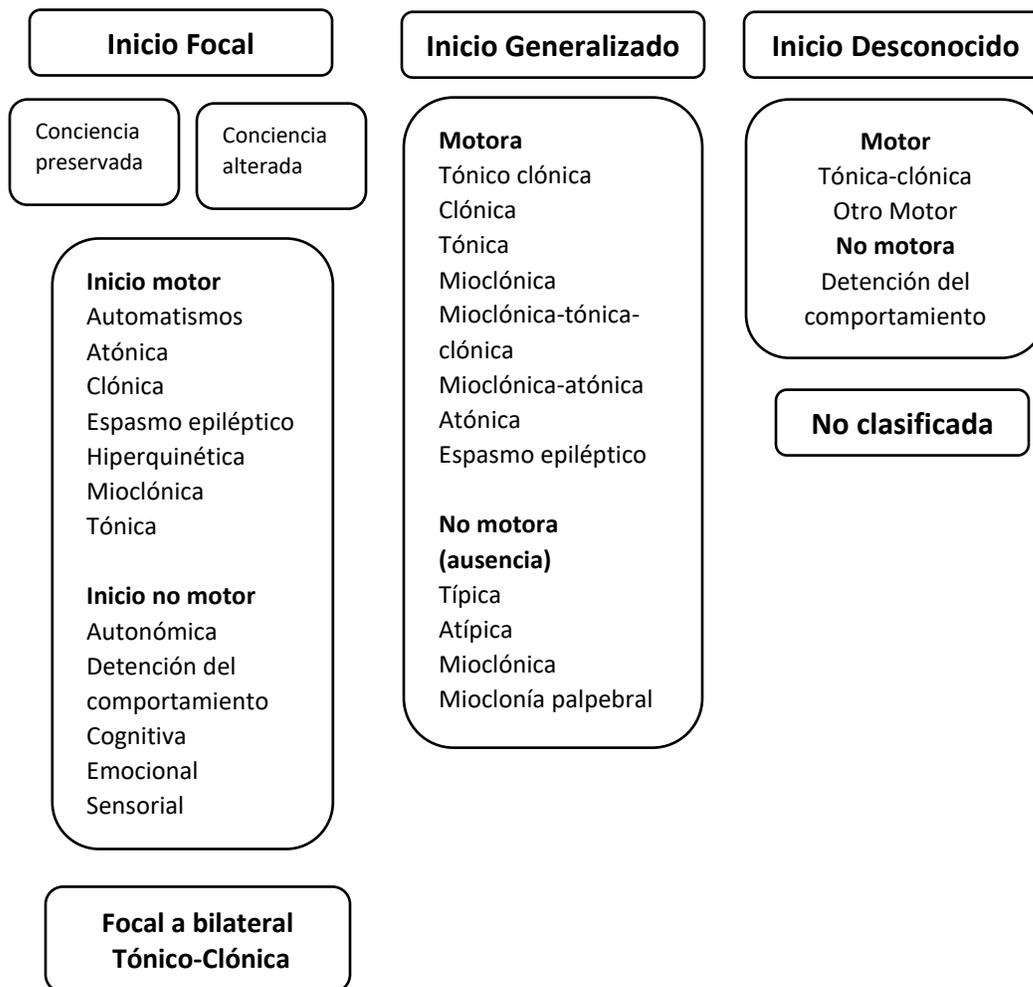
El reporte oficial de la ILAE sobre la definición clínica práctica de la epilepsia, de 2014, menciona a las “crisis epilépticas provocadas” como sinónimo de “crisis reactiva” o “crisis sintomática aguda” y que, como su nombre lo indica, son provocadas por un factor transitorio o agudo que actúa sobre un cerebro funcionalmente normal reduciendo temporalmente el umbral de crisis, por ejemplo, fiebre o contusión cerebral. Por el contrario, “no provocado” implica la ausencia de un factor temporal o reversible que reduce el umbral de descarga neuronal y provoca una crisis epiléptica en ese momento (7).

En el documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología (DPCCT) de la ILAE, se especifica que el término encefalopatía epiléptica indica que “la actividad epiléptica en sí misma contribuye a causar deficiencias cognitivas y conductuales más allá de lo que podría esperarse de la patología subyacente sola, por ejemplo, una malformación cortical”. En este mismo documento se sustituye la palabra “benigna” como descriptor de epilepsia (en síndromes epilépticos), por la palabra “autolimitada” refiriéndose a la probable resolución espontánea de un síndrome, o bien por la palabra “farmacosensible” cuando es posible que el síndrome epiléptico sea controlado con la terapia antiepiléptica adecuada (10).

En el año 2017 el “Grupo de Trabajo de Clasificación de tipos de Crisis” de la ILAE, publicó la más reciente actualización sobre la forma sugerida de organizar los tipos

de crisis epilépticas, esta clasificación se muestra en la Figura 1 y se describe a continuación (9).

**Figura 1. Clasificación operacional de los tipos de crisis.**



Clasificación más reciente, elaborada por la ILAE, de los tipos de crisis epilépticas. La relación entre los elementos de las columnas no es jerárquica por lo que se omite el uso de flechas. En el texto se describen las características de los diferentes tipos de crisis. Tomada de Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet] 2017 [Consultado 27 Ene 2021]; 58(4):522–530. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276060/>

La clasificación de las crisis comienza con la determinación de su inicio, el cual puede ser focal, generalizado, o desconocido cuando no es claro o es indetectable (9). Estas denominaciones tienen base anatómica, en función de la localización cerebral del área epileptogénica. Es decir, en las crisis focales la descarga eléctrica neuronal se origina en redes limitadas a un hemisferio cerebral, mientras que en las crisis generalizadas se inicia en algún punto del cerebro con capacidad para que la descarga epileptógena se distribuya de forma rápida y bilateral por todas las estructuras corticales y/o subcorticales, pudiendo ser asimétricas (8).

Las crisis focales pueden clasificarse de acuerdo con el estado de conciencia: cuando la conciencia se encuentra preservada significa que el individuo es consciente de sí mismo y de su entorno durante la crisis; por el contrario, la conciencia puede encontrarse alterada en cualquier momento del desarrollo de la crisis. El término “conciencia preservada” sustituye a lo que antes se conocía como “crisis parcial simple” y el término “conciencia alterada” sustituye a “crisis parcial compleja” (9).

También pueden clasificarse las crisis focales con base en su inicio, ya sea motor o no motor (9). En las crisis de inicio motor se encuentran:

- Automatismos: ejecución de actos motores sin la voluntad del individuo, generalmente sin que sea consciente de ellos, ni los recuerde con posterioridad. Pueden ser, por ejemplo, orales o manuales.
- Crisis atónicas: implica la pérdida repentina del tono muscular, suelen ser crisis muy breves (<2 segundos) y pueden implicar a la cabeza, el tronco o las extremidades.
- Crisis clónicas: son contracciones musculares repetitivas, regulares y del mismo grupo muscular.
- Espasmos epilépticos: consisten en una flexión, una extensión súbita, o la combinación de ambas, de los músculos proximales y axiales, con duración de 1-2 segundos. Son más largos que una mioclonía, pero no tanto como una crisis tónica.
- Crisis hiperquinéticas: comprenden agitación o movimiento de pedaleo.

- Crisis mioclónicas: consisten en una serie de contracciones musculares muy breves, bilaterales y simétricas.
- Crisis tónicas: consisten en el aumento mantenido del tono muscular, de segundos a minutos de duración. Las más intensas y prolongadas pueden presentar un componente vibratorio que se puede confundir con sacudidas clónicas.

Las crisis focales con inicio no motor son:

- Autonómicas: se refiere a la aparición de fenómenos autonómicos tales como palpitaciones, náuseas, vómito, palidez, diaforesis, piloerección, sensación de frío-calor.
- Detención del comportamiento: como su nombre lo indica, el individuo detiene por unos segundos la acción que se encuentra realizando.
- Cognitiva: reemplaza el término “psíquica” y se refiere a una alteración cognitiva específica durante la crisis, por ejemplo, afasia, apraxia, e incluso fenómenos tales como *déjà vu*, *jamais vu*, ilusiones o alucinaciones.
- Emocional: implica manifestaciones emocionales como miedo o alegría, también incluye la expresión de manifestaciones afectivas, sin la emocionalidad subjetiva, como ocurre con crisis gelásticas o dacrísticas.
- Sensorial: se trata de sensaciones sin signos clínicos objetivables, somatosensoriales, visuales, auditivas, olfativas, gustativas.

Los síntomas subjetivos que aparecen en la presentación de crisis de tipo cognitivo, sensorial o emocional suelen ser conocidos como “auras”. Tal como lo refieren Tirado y Alba (8).

El tipo de crisis “focal a bilateral tónico-clónica” es un tipo especial de crisis, que corresponde a lo que en la clasificación de la ILAE de 1981 se denominaba “inicio parcial con generalización secundaria” o bien “crisis focal secundariamente generalizada”. Esta refleja el patrón de propagación de una crisis y al ser una presentación frecuente e importante se categorizó de manera separada a las demás (9).

Las crisis generalizadas están divididas en motoras y no motoras (o ausencias). En este caso, la conciencia no es un clasificador, porque la gran mayoría de las crisis generalizadas se presentan con la conciencia alterada o pérdida total de la misma (9).

En las crisis generalizadas de tipo motor, se incluyen:

- Tónico-clónica
- Clónica
- Tónica
- Mioclónica
- Mioclónica-tónico-clónica
- Mioclónica-atónica
- Atónica
- Espasmo epiléptico

Las crisis generalizadas de tipo no motor o ausencias son:

- Típica: se presenta como desconexión breve del individuo con el entorno, existe pérdida de conciencia, pero no del tono postural.
- Atípica: tiene un inicio menos abrupto que una crisis de ausencia típica y puede asociar otras características, tales como pérdida del tono muscular de la cabeza, el tronco o las extremidades (a menudo con caída gradual). Puede presentarse confusión postictal.
- Mioclónica: las crisis de ausencia pueden acompañarse de movimientos mioclónicos de cabeza, cejas, barbilla, musculatura perioral o de otras partes de la cara, así como de automatismos orales y manuales.
- Mioclonía palpebral: cuando los movimientos mioclónicos que acompañan a una crisis de ausencia se presentan en los párpados.

Las crisis atónicas, clónicas, mioclónicas, tónicas y espasmos epilépticos pueden ser de inicio tanto focal como generalizado, e incluso desconocido. Para definir cuál es el inicio de alguna de estas crisis, el médico que diagnostica la enfermedad puede requerir estudios como registros de video-electroencefalograma (9).

Cuando en una crisis no puede determinarse el origen, pero se observan ciertas características durante su presentación, por ejemplo: actividad tónico-clónica (motora) o detención del comportamiento (no motora), se clasifica como una crisis “de origen desconocido” incluyendo la descripción correspondiente al tipo de actividad presentada. Sin embargo, en ocasiones excepcionales es imposible clasificar una crisis debido a información incompleta o por la naturaleza inusual de esta, en cuyo caso se denomina “crisis no clasificada” (9).

En el DPCCT de la ILAE se precisa que la palabra “convulsión” es un término popular, ambiguo y no oficial, usado para hacer referencia a la actividad motora sustancial que se presenta durante una crisis, como en los casos de las crisis tónicas, clónicas o tónico-clónicas. Es decir, tal tipo de contracciones musculares involuntarias en sí se conocen como convulsión, pero estas contracciones musculares pueden tener su origen en el encéfalo o no, por lo que no es lo mismo hablar de crisis epiléptica que de convulsión; además, algunas crisis epilépticas involucran elementos adicionales al componente motor, mientras que algunas otras crisis epilépticas carecen del componente motor. Por tales razones, el término “convulsión” no forma parte de la clasificación de 2017 (9).

Adicionalmente, Olmos-López y colaboradores (10), definen el estado epiléptico como “condición que resulta de la falla en los mecanismos inhibitorios responsables de terminar una crisis epiléptica y, de la persistencia de mecanismos que favorecen la extensión de una crisis”. Considerándose estado epiléptico, en el caso de crisis generalizadas, cuando:

- Duran 5 minutos o más.
- Se dan 2 o más crisis en 30 minutos sin recuperación de la conciencia.

En cuanto a las crisis focales, se considera estado epiléptico cuando:

- Duran 10 minutos o más.
- Se dan 2 o más crisis en 60 minutos sin recuperación la conciencia.

Por otra parte, cabe mencionar que independientemente de las características de la presentación de las crisis epilépticas, la etiología de esta enfermedad puede ser: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria o desconocida. Y se debe

tomar en cuenta que la epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica (11).

En el caso de la medicina veterinaria, el Grupo Internacional de Trabajo sobre Epilepsia Veterinaria (IVETF, por sus siglas en inglés) en el año 2015 elaboró una propuesta de clasificación de la epilepsia en animales de compañía, tomando en consideración los planteamientos hechos por la ILAE. En esta sugerencia de clasificación se especifica que, a diferencia de los humanos, en el caso de los animales no es procedente el uso del término “aura” y tampoco subclasificar las crisis epilépticas focales con base en el estado de conciencia, debido a que la identificación de la alteración de la conciencia en los animales solo puede realizarse mediante la interpretación subjetiva por parte de las personas (12).

Como resultado del trabajo de la IVETF se dispone de la siguiente clasificación de las crisis epilépticas:

- Focales
  - Motoras
  - Autonómicas (con componentes simpáticos y parasimpáticos, tales como hipersalivación, vómito o midriasis).
  - Comportamentales (con cambios repentinos de comportamiento como inquietud, reacción de miedo inexplicable o búsqueda anormal de atención).
- Generalizadas
  - Motoras
    - Tónico-clónicas
    - Tónicas
    - Clónicas
    - Mioclónicas
  - No motoras
    - Atónicas
- Focales con evolución a generalizadas (a este tipo de crisis se le llama “focal a bilateral tónico-clónica” en la clasificación de 2017 de la ILAE).

## 1.1 Epileptogénesis

La epileptogénesis es un proceso continuo y prolongado, que no solo contribuye a la aparición de la epilepsia sino a la progresión de esta (13). El concepto de epileptogénesis hace referencia al “conjunto de procesos moleculares y celulares que producen la descarga paroxística de una subpoblación de neuronas, que origina crisis espontáneas repetidas”, como lo dicen Armijo y colaboradores (14). O bien, es el proceso mediante el cual, “el tejido cerebral se transforma en un circuito hiperexcitable de neuronas, dando lugar a crisis epilépticas espontáneas” según Deshpande y DeLorenzo (15).

Respecto a la fisiopatología de la epilepsia se menciona que las crisis epilépticas se desarrollan a partir de cambios en la actividad eléctrica del encéfalo. Sin embargo, una sola neurona que sufre alteraciones eléctricas no tiene la capacidad de dar origen a un foco epileptogénico que influya en la función de todo el cerebro, sino que, para que esto ocurra es necesario que la alteración que presenta esa neurona la presenten en forma simultánea otras neuronas que la rodean, ya que una sola célula aislada no puede desencadenar un fenómeno eléctrico de tal magnitud (16).

Así que, cuando un grupo de neuronas contiguas que se encuentran alteradas suman sus potenciales de acción en espacio y tiempo, se potencia el estímulo y pueden influenciar la actividad eléctrica y la función de otros grupos neuronales (los cuales no comparten dicha alteración original, siendo anatómica y fisiológicamente normales, pero por sus características dieléctricas contribuyen con la conducción y propagación del estímulo anormal). De esta manera, se pueden diseminar respuestas propagadas a través de circuitos neuronales no involucrados en el foco epileptogénico (16).

Las alteraciones estructurales en la membrana de las neuronas epileptogénicas causan modificaciones en sus características electrotónicas. Además, junto a estas alteraciones en la actividad eléctrica, en la epileptogénesis participan procesos moleculares que causan modificaciones en los flujos iónicos, en la transmisión

sináptica y en la comunicación intracelular, los cuales dependen fundamentalmente de la actividad de receptores ionotrópicos y metabotrópicos (16).

Por otra parte, cuando disminuye el umbral de disparo en la membrana neuronal, estímulos que antes eran incapaces de provocar una respuesta pueden desencadenar potenciales de acción. Esto se debe a que el nivel de descarga neuronal se acerca al potencial de membrana en reposo y en comparación con una neurona en condiciones normales, es menor la cantidad de energía eléctrica que se requiere para generar una respuesta propagada, lo cual favorece el desarrollo de la epilepsia (16).

El proceso epileptogénico, en el cual una red cerebral que antes era normal se altera funcionalmente provocando una mayor susceptibilidad a crisis epilépticas (13), involucra un desequilibrio en la acción de los neurotransmisores GABA (inhibidor) y glutamato (excitador). Pues durante este fenómeno disminuye la actividad de las neuronas inhibitorias (GABAérgicas) aferentes al foco epileptogénico y se incrementa la actividad de las neuronas excitatorias (glutamatérgicas). Por lo cual, se desencadenan constantemente brotes de potenciales de acción, propagados de manera rítmica y sincrónica por grupos de neuronas alteradas que toman la función de marcapasos (es decir, que tienen la capacidad de despolarizarse de manera espontánea bajo cierto patrón) (16). De esta manera, la alteración en los niveles de los neurotransmisores liberados genera una hiperexcitabilidad neuronal que afecta la transmisión sináptica habitual.

Las redes neuronales epilépticas tienen la característica de “biestabilidad”, es decir, tienen la capacidad de alternar entre los modos de actividad normal y de actividad epiléptica. La retroalimentación positiva excitadora es importante en estas redes epilépticas. Una posible explicación para dicha retroalimentación es la pérdida de circuitos inhibidores GABAérgicos; otra posible causa es la generación de circuitos reverberantes, donde la actividad excitatoria glutamatérgica ejerce retroalimentación positiva como se detalla más adelante (13).

Entonces, ya sea por aumento en la estimulación glutamatérgica, o disminución en la estimulación GABAérgica, durante la epileptogénesis se altera el equilibrio entre

los dos neurotransmisores principales (GABA y glutamato), predominando la actividad excitatoria sobre la actividad inhibitoria. Además, varias formas de plasticidad neuronal influyen en la generación de la epilepsia (13).

El impulso eléctrico de este proceso patológico circula de manera repetitiva hasta que los cambios dieléctricos que sufren las membranas de las neuronas involucradas provocan el desgaste y la suspensión del proceso, autolimitándolo. A través de los siguientes fenómenos se impide que el potencial de acción se continúe transmitiendo (16):

1. Disminución de la velocidad de conducción del impulso eléctrico.
2. Producción de periodos refractarios absolutos o relativos, con duración variable, en neuronas de distintas zonas del circuito involucrado.
3. Hiperpolarización de las neuronas postsinápticas.
4. Disminución de la cantidad del neurotransmisor excitador liberado por las neuronas presinápticas.
5. Aumento de la cantidad del neurotransmisor inhibitorio liberado, lo que contrarresta el efecto excitador.
6. Disminución de la permeabilidad membranal hacia los diferentes iones involucrados.

## **1.2 Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos**

El posible tratamiento para la epilepsia es amplio y depende de cada caso en particular; existen opciones farmacológicas, quirúrgicas, nutricionales (como la dieta cetogénica) y otras, como la estimulación vagal (8). Respecto a los fármacos antiepilépticos (FAE's), existe un gran número de medicamentos (como se ilustra en la figura 2) que pueden ser identificados según su mecanismo de acción (17, 18), de manera general, en:

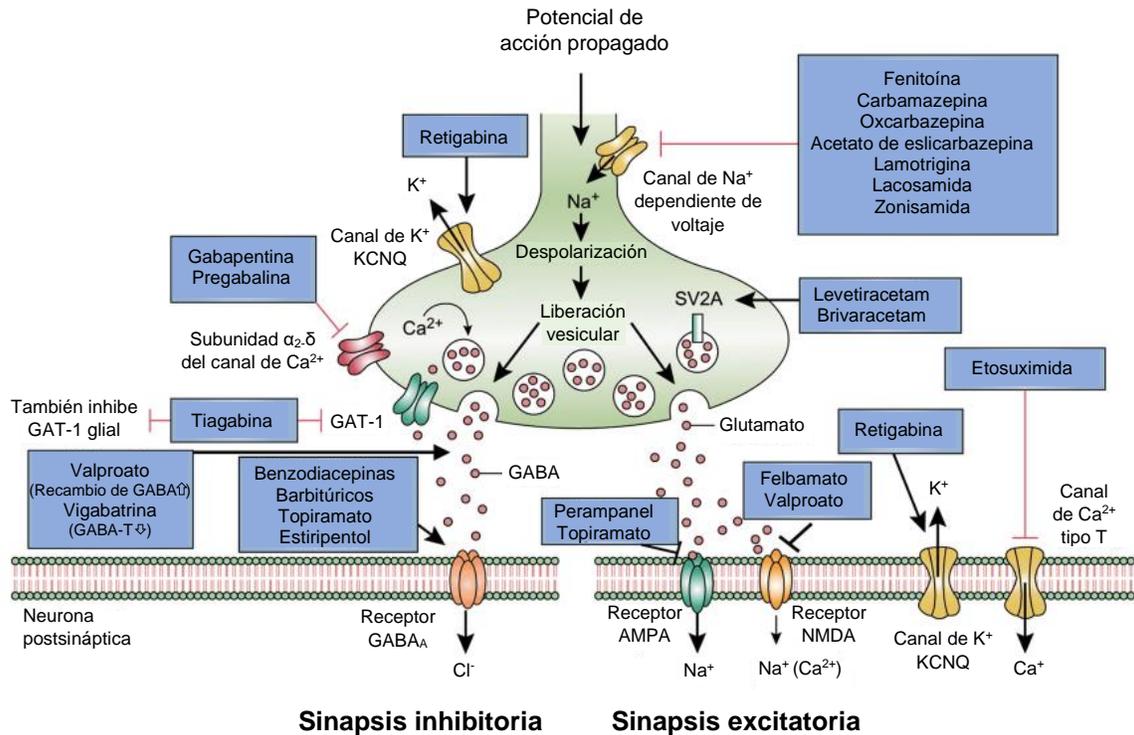
Los que promueven inhibición sináptica:

- Impidiendo la recaptación neuronal y glial de GABA (a través del transportador GAT1), como tiagabina.
- Uniéndose a GABA transaminasa y con ello evitando la degradación enzimática de GABA, como vigabatrina.
- Aumentando los niveles de ácido glutámico descarboxilasa y con ello incrementando la síntesis de GABA, como valproato.
- Favoreciendo el ingreso de  $\text{Cl}^-$  a través de los receptores  $\text{GABA}_A$  lo que promueve una hiperpolarización de la membrana neuronal, como benzodiazepinas, barbitúricos, topiramato y estiripentol.

Los que evitan excitación sináptica:

- Uniéndose a receptores postsinápticos AMPA, impidiendo el ingreso de  $\text{Na}^+$  a la célula postsináptica, como perampanel y topiramato.
- Inhibiendo la entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula postsináptica, al unirse a receptores NMDA, como felbamato y valproato.
- Reduciendo la entrada de sodio a las neuronas, al unirse a canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje (con lo cual se evita la propagación del potencial de acción), como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, acetato de eslicarbazepina, lamotrigina, lacosamida y zonisamida.
- Reduciendo el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  al terminal presináptico, uniéndose a la subunidad  $\alpha_2\text{-}\delta$  de los canales presinápticos de calcio dependientes de voltaje (lo que disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores), como gabapentina y pregabalina.
- Permitiendo la salida de potasio a través de los canales postsinápticos o presinápticos de  $\text{K}^+$  KCNQ, promoviendo la hiperpolarización de la membrana neuronal, como retigabina.
- Actuando sobre los canales postsinápticos de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T, impidiendo el ingreso de calcio, como etosuximida.
- Uniéndose a la proteína de vesícula sináptica 2A, regulando la liberación de neurotransmisores, como levetiracetam y brivaracetam.

**Figura 2. Distintos mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos.**



Modificada de Löscher W, Gillard M, Sands Z, Kaminski R, Klitgaard H. Synaptic vesicle protein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs* [Internet] 2016 [Consultado 12 abr 2021]; 30(11):1055-1077. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078162/>

## 2. Excitabilidad neuronal

### 2.1 Iones y membrana plasmática

Todas las partículas del universo presentan movimiento asociado a la temperatura, el cual no cesa excepto a la temperatura de cero absoluto o cero Kelvin (que equivale a -273°C). Por lo tanto, a la temperatura del cuerpo, las partículas disueltas en los líquidos corporales tienen movimiento y se desplazan chocando unas con otras transmitiendo así energía cinética. En el cuerpo, tanto las moléculas de agua como las partículas disueltas (iones y moléculas diversas) presentan un movimiento azaroso denominado movimiento browniano. El transporte de iones y moléculas a través de la membrana plasmática puede ser por distintos mecanismos celulares

como: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo, ósmosis, filtración, endocitosis (fagocitosis y pinocitosis) y exocitosis (19).

La membrana celular es una barrera cuya permeabilidad depende, según Hernández (19), de las características de las partículas que tiendan a atravesarla, tales como:

1. Tamaño molecular (a menor tamaño de la partícula, mayor permeabilidad a través de la membrana).
2. Grado de ionización (a menor ionización mayor permeabilidad a través de la bicapa lipídica; las sustancias con carga eléctrica no pasan entre los fosfolípidos y deben hacerlo a través de las proteínas que funcionan como canales)
3. Solubilidad (si son liposolubles pasan a través de la bicapa, si son hidrosolubles a través de las proteínas).

Los átomos que son neutros, es decir, que tienen la misma cantidad de electrones que de protones, se ionizan al ganar o perder electrones de su orbital más externo. Si ganan un electrón se vuelven iones negativos, si pierden un electrón se vuelven iones positivos (19).

La membrana celular de las neuronas separa el medio intracelular del medio extracelular. En ambos espacios se pueden encontrar diversos tipos de iones, sin embargo, en el medio intracelular lo más representativo es la abundancia de potasio ( $K^+$ ) y en el medio extracelular la abundancia de sodio ( $Na^+$ ). Ambos iones poseen carga neta positiva, es decir, son cationes. Otros cationes importantes son, magnesio ( $Mg^{2+}$ ) con una concentración mayor en el líquido intracelular y, calcio ( $Ca^{2+}$ ) con una concentración mayor en el líquido extracelular. En cuanto a los aniones, es decir, iones cargados negativamente, el más relevante en el espacio extracelular es el cloro ( $Cl^-$ ), mientras que en el espacio intracelular lo son los fosfatos ( $PO_4^{3-}$ ) y las proteínas (que no son difusibles a través de la membrana celular) (20).

Los diversos iones poseen diferentes concentraciones en los medios extracelular e intracelular (cuadro 1), lo que determina la existencia de gradientes de concentración de cada tipo iónico. La palabra gradiente ( $\Delta$ ) hace referencia a una diferencia, por lo que un gradiente químico ( $\Delta Q$ ) o de concentración “es una diferencia en la concentración de partículas disueltas en un solvente”, mientras que un gradiente eléctrico ( $\Delta E$ ) “es una diferencia en la cantidad de cargas” (19).

En general, a través de la membrana plasmática las partículas se mueven por difusión predominantemente del compartimiento en el que su concentración es mayor, hacia aquel en el que su concentración es menor, estableciendo un flujo neto de partículas. Sin embargo, en el caso de las partículas cargadas como los iones, en determinado momento el gradiente eléctrico a través de la membrana puede igualar en magnitud al gradiente químico de cierto tipo de ion, pero en sentido opuesto, condición en la cual el flujo del ion hacia fuera de la célula es el mismo que hacia dentro (por lo que el flujo neto es de cero); a esta condición se le conoce como equilibrio electroquímico.

El potencial de equilibrio para cada ion depende de su gradiente de concentración y de la temperatura, y puede calcularse mediante la ecuación de Nernst, que indica de manera precisa el valor del potencial de membrana con el cual el ion se encontraría en equilibrio electroquímico. Cabe mencionar que, en condiciones fisiológicas, estando la membrana celular en reposo el cloro puede encontrarse en equilibrio electroquímico; el valor de potencial de equilibrio de este ion es aproximadamente de -80 mV a 37°C, el cual corresponde al valor de potencial de membrana en reposo de algunas células (en cuyos casos el flujo neto de cloro a través de la membrana es de cero). Sin embargo, mientras los iones no estén en equilibrio electroquímico y haya canales abiertos para ellos (como los canales de fuga de  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Cl^-$ ), habrá flujo neto de los mismos a través de la membrana (19).

Tomando como referencia el “modelo eléctrico de la membrana” que describe Hernández (19), se menciona que con relación a la composición de la membrana, la bicapa lipídica toma la función eléctrica de un capacitor, el cual se forma por dos placas buenas conductoras de electricidad separadas por un dieléctrico o aislante.

Una característica de este tipo de elementos es la capacitancia, que se refiere a la propiedad de almacenar carga y energía potencial eléctrica. En este caso, la superficie polar externa de los fosfolípidos de la membrana constituye la placa externa del capacitor, mientras que las cabezas polares de la monocapa interna de los fosfolípidos forman la placa interna, el material dieléctrico lo constituyen las cadenas hidrocarbonadas de la bicapa.

Por otro lado, es importante la participación de resistencias eléctricas variables dentro de este modelo, las cuales son representadas por las proteínas transmembranales que funcionan como canales iónicos. Estas resistencias son variables porque en ciertos momentos los canales se abren y la resistencia disminuye (aumentando la conductancia) permitiendo que fluya corriente en forma de iones a través de ellos, lo cual se conoce como corriente resistiva ( $I_r$ ) (19).

#### **Cuadro 1. Concentraciones iónicas en los compartimentos celulares.**

Ion	Extracelular (mEq/l)	Intracelular (mEq/l)
Sodio ( $\text{Na}^+$ )	142	10
Potasio ( $\text{K}^+$ )	4	140
Calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )	2.4	0.0001
Magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ )	1.2	58
Cloro ( $\text{Cl}^-$ )	103	4
Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )	28	10
Fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ )	4	75
Sulfato ( $\text{SO}_4^-$ )	1	2
Proteínas	5	40

(mEq/l = miliequivalentes por litro)

Modificado de Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

## 2.2 Mecanismo de la excitabilidad neuronal

Cuando la membrana de una neurona está en reposo, el capacitor que representa la bicapa lipídica está cargado con el interior negativo y el exterior positivo, lo cual determina la existencia de una diferencia de voltaje o potencial eléctrico denominado potencial de membrana en reposo. El valor de dicha diferencia de voltaje entre las superficies interna y externa adyacentes a la membrana es, en lo general, de -70 a -90 mV (19, 20). El potencial de membrana en reposo se mantiene en su valor negativo debido a la difusión de potasio a través de los canales de fuga para este catión, desde el interior hacia el exterior de la célula según su gradiente de concentración (cuadro 1); pues al tratarse de un catión, la salida de  $K^+$  reduce la cantidad de cargas positivas en el interior celular. Por otra parte, la bomba ATPasa de  $Na^+K^+$  participa en el mantenimiento de este potencial, ya que su función es mantener el balance iónico introduciendo a la célula dos iones  $K^+$  por cada tres iones  $Na^+$  que saca al espacio extracelular mediante transporte activo, es decir, en contra de sus gradientes de concentración (19).

Se habla de “despolarización de la membrana neuronal” cuando la carga eléctrica interna se vuelve menos negativa, dando lugar a un cambio de voltaje hacia el valor de cero o inclusive a valores positivos. Esto ocurre generalmente por la entrada de cargas positivas al interior de la neurona, debido a la afluencia de iones  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , o ambos, los cuales se mueven a favor de su gradiente de concentración (es decir, como existe mayor concentración de estos iones en el líquido extracelular, van hacia el líquido intracelular donde su concentración es menor) (cuadro 1). Las cargas positivas entrantes son atraídas por las cargas negativas que están en el interior de la célula (por la ley de cargas donde: cargas igual se repelen y cargas diferentes se atraen). Cada carga positiva que entra neutraliza a una negativa en el interior y deja libre a una positiva en el exterior (pues al ser ahora menos negativo el interior, la atracción ejercida sobre las cargas positivas externas es menor y estas pueden migrar a las zonas adyacentes en el líquido extracelular); la fuerte interacción entre cargas eléctricas es posible debido a que el grosor de la membrana es tan solo de 7 nm. Este proceso produce la descarga del capacitor y al suceder esto, se da un

flujo de carga positiva en el exterior; esta corriente positiva se conoce como corriente capacitiva ( $I_c$ ) (19).

Un estímulo puede ser definido como un cambio en el medio ambiente o en el interior del organismo que puede ser detectado, pues se trata de energía capaz de alterar la actividad celular. Hablando de su impacto sobre la excitabilidad celular, los estímulos pueden ser despolarizantes, si reducen el potencial de membrana en reposo (lo hacen menos negativo) o hiperpolarizantes, si lo aumentan (haciéndolo aún más negativo) (19).

Si un estímulo provoca un cambio despolarizante del voltaje transmembranal, de aproximadamente 15 a 30 mV, la membrana se despolariza hasta el umbral o nivel de descarga y se genera un potencial de acción, durante el cual se suele alcanzar un valor de potencial de membrana de +30 a +45 mV y cuya duración es aproximadamente de 1 ms (19, 20). El umbral de descarga neuronal suele estar alrededor de -55 a -75 mV. Si el estímulo despolarizante provoca que el potencial de membrana llegue únicamente a un valor por debajo del límite umbral, se denomina estímulo subumbral (20).

Los potenciales subumbrales son respuestas graduadas cuya magnitud de despolarización depende de la intensidad y duración del estímulo; son locales pues sólo se propagan en cortas distancias del sitio de estimulación. Por el contrario, los potenciales de acción, son señales eléctricas que en las neuronas se propagan a lo largo de todo el axón y pueden transmitirse a otra célula excitable mediante una sinapsis (19).

A partir de la generación de los potenciales de acción, que en las neuronas también son llamados impulsos nerviosos, es posible la comunicación entre neuronas y otras células. Cuando una neurona recibe un estímulo despolarizante (con entrada de cargas positivas) la corriente capacitiva se encarga de la despolarización inicial. Este cambio de voltaje en la membrana genera la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV), provocando que aumente la despolarización hasta alcanzar el umbral de descarga (por mayor entrada de sodio al interior neuronal). La fase de despolarización del potencial de acción abarca desde que se alcanza el

valor umbral hasta el máximo valor positivo y es desarrollada gracias a una retroalimentación positiva, ya que la apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje (con la consecuente entrada de iones  $\text{Na}^+$ ) favorece la apertura de más CSDV y por lo tanto, una entrada adicional de sodio y así sucesivamente (19, 20).

Cabe mencionar que los canales de sodio dependientes de voltaje tienen la capacidad de encontrarse en uno de tres estados: abierto, cerrado o inactivado. Pues poseen dos compuertas: una compuerta de “activación” que durante el potencial de membrana en reposo se mantiene cerrada y una compuerta de “inactivación” que durante ese mismo estado se encuentra abierta hacia el espacio intracelular. Cuando existe un cambio despolarizante del voltaje en la membrana, las compuertas de “activación” se activan y se abren permitiendo la entrada de  $\text{Na}^+$  al interior celular (ocasionando el estado abierto del canal), posteriormente con un retraso aproximado de 0.5 ms las compuertas de “inactivación” se activan, cerrándose e impidiendo que el flujo de  $\text{Na}^+$  continúe (provocando el estado inactivado del canal); por último mientras la membrana se repolariza ambas compuertas vuelven a su posición inicial (en lo que se conoce como estado cerrado del canal). Así pues, en el estado abierto la conductancia para sodio se incrementa en forma súbita y poderosa, pero con una duración muy corta, y en los estados cerrado e inactivado no hay flujo de sodio a través de estos canales (19, 21).

La concentración de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en el líquido extracelular tiene un efecto importante sobre el nivel de voltaje al que se activan los CSDV ya que el calcio se une a la superficie externa de los mismos, aumentando el nivel de voltaje necesario para abrir la compuerta de activación (debido al aporte de sus cargas positivas). De tal manera que cuando la concentración de calcio extracelular disminuye, los CSDV se activan por un mínimo aumento del potencial de membrana desde su nivel de reposo, haciendo que las neuronas sean muy excitables y en ocasiones descarguen de manera repetitiva sin estimulación en lugar de permanecer en reposo (20).

La activación de canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) es 10 a 20 veces más lenta que la activación de los canales de sodio (CSDV), además los CSDV permanecen abiertos por un periodo muy breve. Por lo tanto, la apertura de los

canales de calcio dependientes de voltaje proporciona una despolarización menos rápida, pero más sostenida que la ocasionada por los CSDV (20).

Después de la fase de despolarización se lleva a cabo la fase de repolarización, en la cual la carga eléctrica del interior de la neurona regresa a su valor de reposo; esto se debe a que la despolarización también promueve la apertura de canales de potasio dependientes de voltaje (CPDV) a través de los cuales fluye potasio hacia el exterior recuperando la negatividad inicial. No obstante, algunos canales de potasio se cierran tardíamente y la salida de iones  $K^+$  puede continuar después de que se ha alcanzado el potencial de membrana en reposo, esto ocasiona que el potencial adquiera un valor más negativo que en reposo, hiperpolarizando la membrana por cierto tiempo, a lo cual se denomina fase de posthiperpolarización (19). Las fases de despolarización, repolarización y posthiperpolarización se esquematizan en la figura 3 (21).

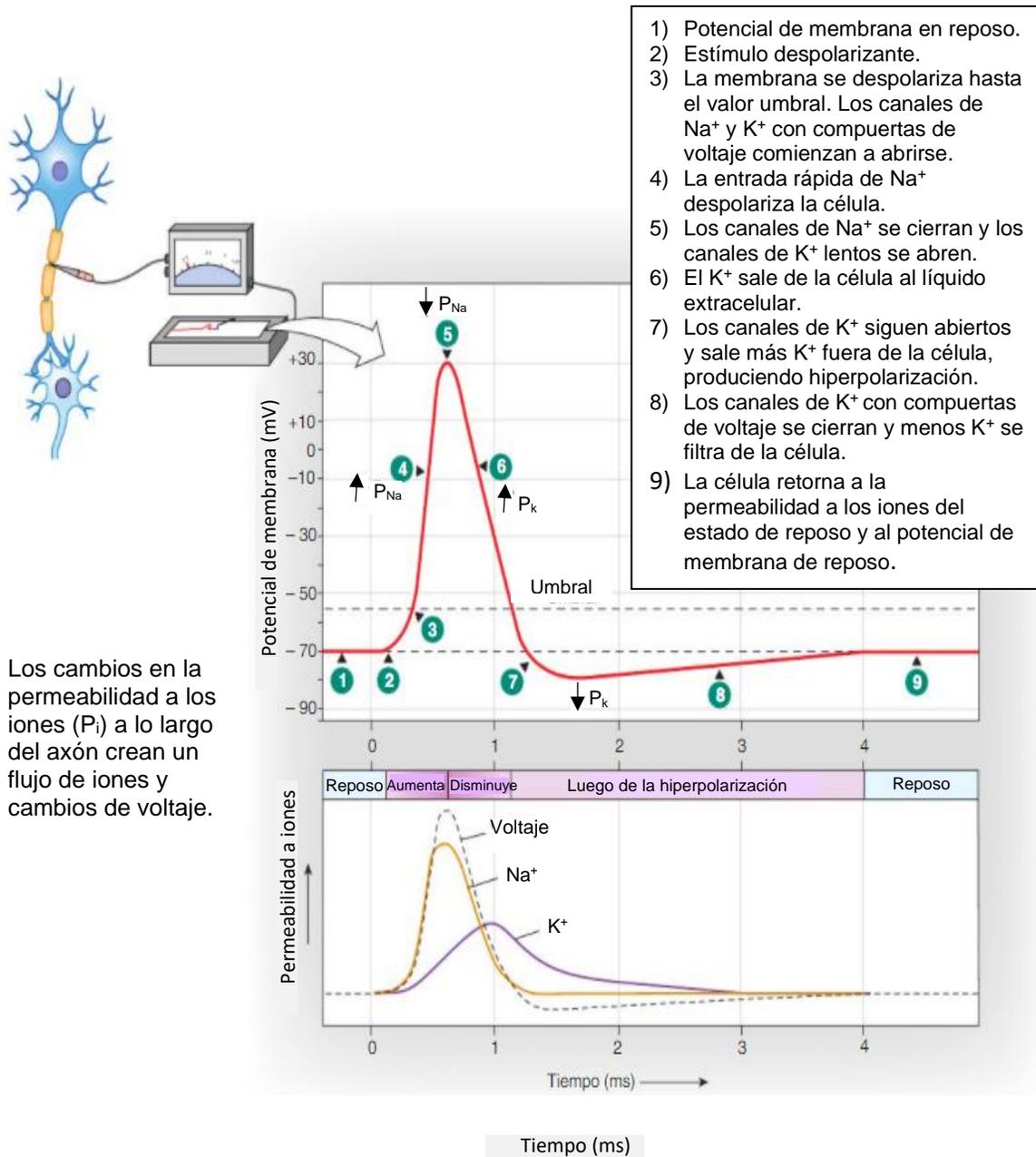
El potencial de acción es una respuesta “todo o nada”, ya que solamente se produce si se alcanza el nivel umbral y acontece en su máxima magnitud; si el voltaje despolarizante no llega a dicho umbral no hay potencial de acción, como se muestra en la figura 4. Por otra parte, la magnitud de la fase de despolarización es independiente de la intensidad del estímulo mientras éste sea capaz de generarlo (19, 22).

Se llegue al umbral o no, la despolarización es una forma de excitación neuronal. Mientras que la hiperpolarización, en la que la entrada de cloro o la salida de potasio hacen más negativo el potencial de membrana alejándolo del umbral, se considera un mecanismo de inhibición neuronal (19).

Después de que se genera un potencial de acción y se abren los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV) de cierta zona, comienzan a inactivarse dichos canales permaneciendo en ese estado inactivado por algunos microsegundos (tiempo en el que la repolarización alcanza dos terceras partes aproximadamente). Si en el momento en el que los CSDV se encuentran inactivados llega otro estímulo umbral a esa neurona, no se genera ningún cambio eléctrico adicional por lo que no es posible generar otro potencial de acción, esto se llama periodo refractario

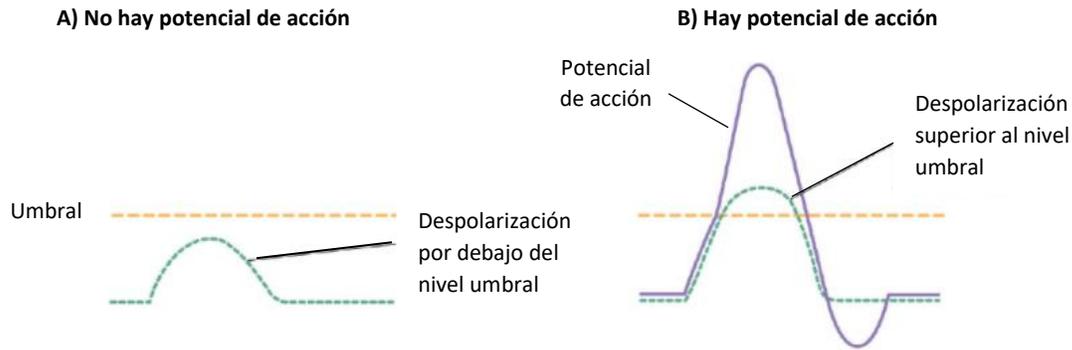
absoluto. Poco a poco los CSDV pasan al estado cerrado, donde ya es posible desencadenar un nuevo potencial de acción, pero sólo si la célula recibe un estímulo muy intenso capaz de abrir estos canales, esto corresponde al periodo refractario relativo (19). Los periodos refractarios relativo y absoluto se representan en la figura 5 (21).

**Figura 3. Fundamentos del potencial de acción.**



Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

**Figura 4. A) Efecto de un estímulo subumbral. B) Efecto de un estímulo umbral.**



Modificada de Constanzo L. Fisiología. 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2014.

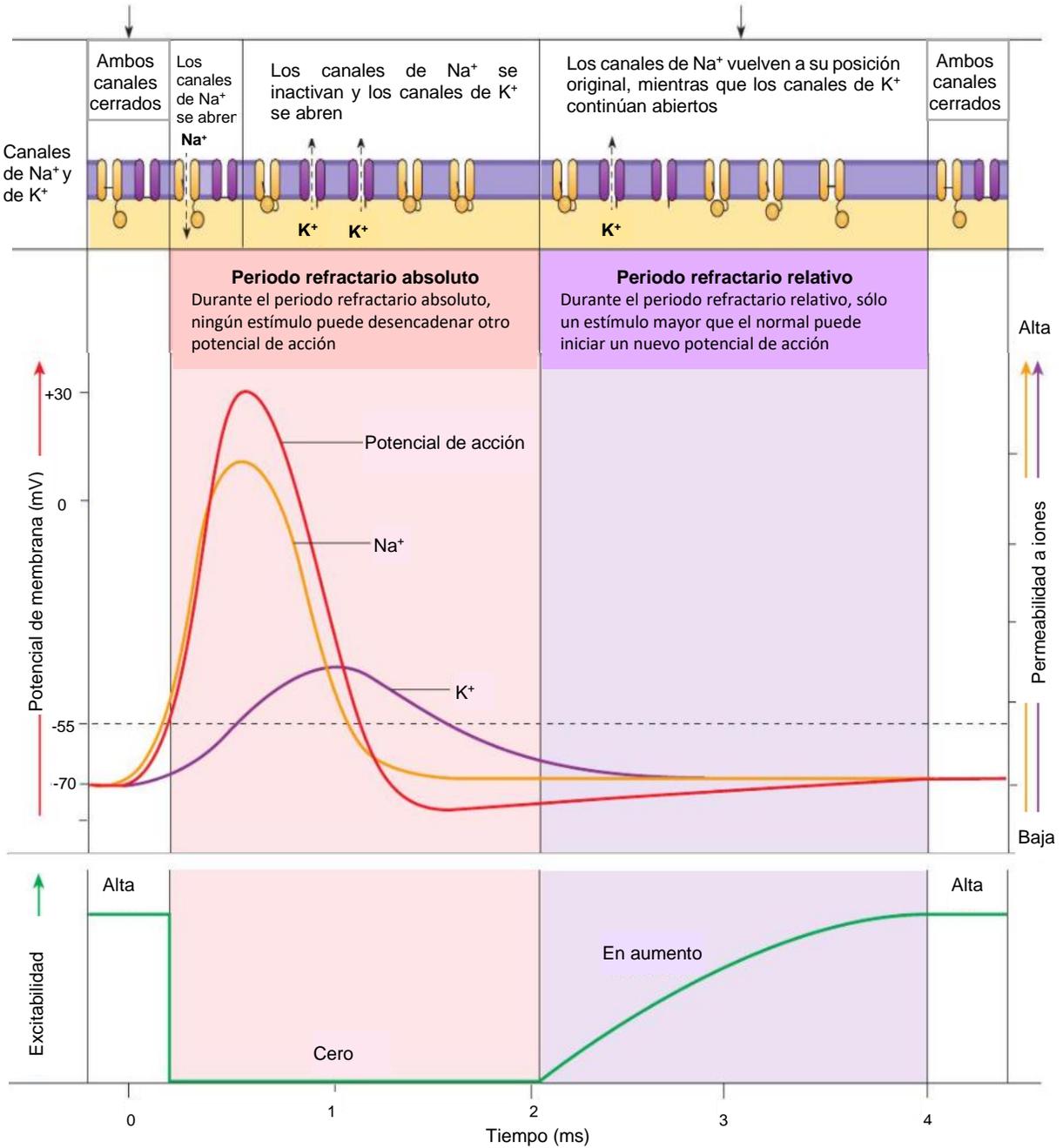
En relación con la epilepsia, dos características distintivas de las neuronas epileptógenas son la hiperexcitabilidad y la hipersincronía. Según lo describen Stafstrom y Rho (23) la hiperexcitabilidad es “la capacidad de respuesta anormal de una neurona a una entrada excitatoria, donde la neurona dispara múltiples potenciales de acción en lugar de uno o dos como lo hace habitualmente”; mientras que la hipersincronía es “el reclutamiento de un gran número de neuronas vecinas, en un patrón de disparo anormal”. La epilepsia es un fenómeno de red (porque implica redes neuronales) que requiere la participación de muchas neuronas disparando sincrónicamente, es decir, las neuronas implicadas en este fenómeno son hiperexcitables y funcionan en hipersincronía.

Guyton (20) menciona que la mayoría de las neuronas son muy sensibles a cambios de pH en los líquidos intersticiales que las rodean. Normalmente la alcalosis aumenta la excitabilidad neuronal, por ejemplo, un aumento en el pH de la sangre desde 7.4 (valor habitual) hasta 7.8 u 8 suele causar crisis epilépticas; es por ello que incluso un periodo breve de hiperventilación, que elimina dióxido de carbono y eleva el pH de la sangre, puede desencadenar una crisis epiléptica. Por el contrario, la acidosis disminuye la actividad neuronal, por lo que un descenso en el pH desde 7.4 hasta un valor inferior a 7 es capaz de ocasionar un estado comatoso.

**Figura 5. Periodo refractario luego de un potencial de acción.**

Se muestra un canal durante una fase, indicando que la mayoría de los canales están en esta posición

Se muestran varios canales de un mismo tipo, indicando que los canales están en distinta posición

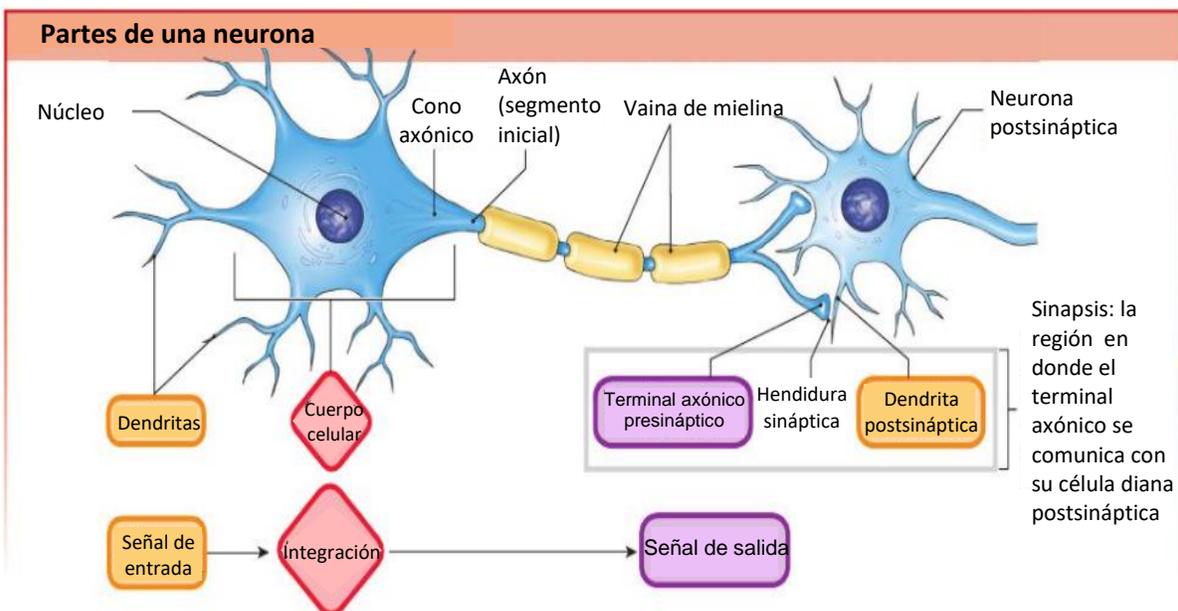


Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

## 2.3 Transmisión del impulso nervioso

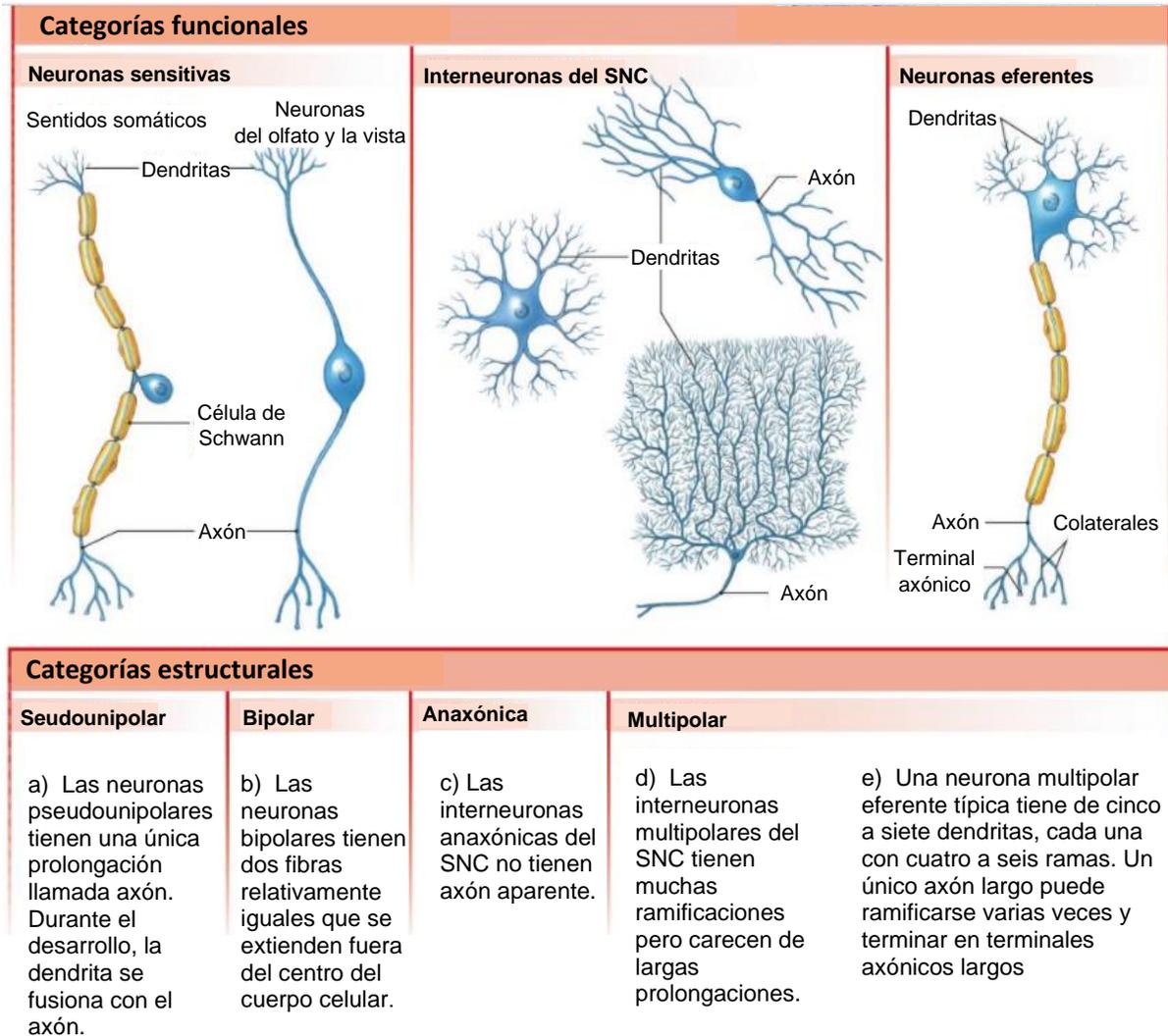
Recordando las partes de una neurona: el cuerpo o soma celular es el centro de integración de las señales que llegan a la célula, las dendritas son prolongaciones del cuerpo celular que reciben señales de entrada y los axones también son prolongaciones del cuerpo celular pero su función principal es la de transportar información de salida. Las dendritas y axones son estructuras esenciales para la comunicación de las neuronas entre sí y con otro tipo de células, y su forma, número y longitud pueda variar de una neurona a otra. De acuerdo con su estructura las neuronas pueden clasificarse, según Silverthorn (21), por el número de prolongaciones que se originan del cuerpo celular en: pseudounipolares, bipolares, multipolares o anaxónicas; y en cuanto a su papel fisiológico pueden encontrarse: neuronas aferentes (sensitivas), interneuronas y neuronas eferentes (motoras somáticas y motoras autonómicas). En la figura 6 se utiliza el modelo de una neurona multipolar para señalar sus diferentes partes y en la figura 7 se muestran dos clasificaciones de las neuronas.

**Figura 6. Partes de una neurona.**



Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

**Figura 7. Categorías funcionales y estructurales de las neuronas.**



Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

La mielina es un galactocerebrósido y es formada por las células de Schwann en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) y por los oligodendrocitos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Constituye una capa gruesa y densa (de hasta 2.5  $\mu\text{m}$  de espesor) que rodea a los axones, impidiendo el paso de la corriente eléctrica a través de ella, es decir, funciona como aislante. No todas las neuronas poseen mielina sobre sus axones, aquellas que sí tienen un recubrimiento de mielina reciben el nombre de

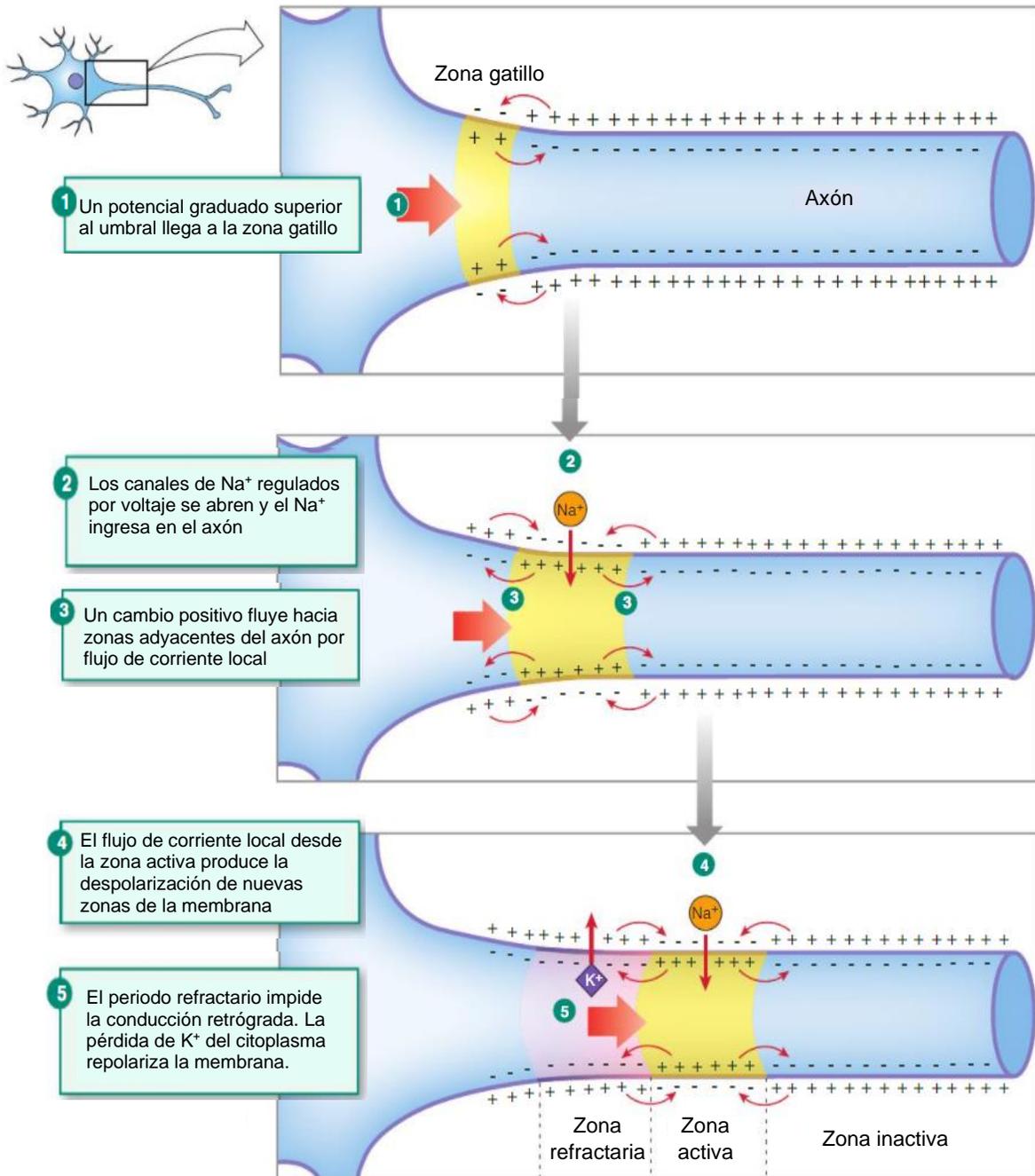
fibras mielinizadas, mientras que las que no lo tienen se llaman fibras amielínicas (19-21, 24).

En las fibras mielinizadas no todo el axón está recubierto por la vaina de mielina, sino que se encuentra por segmentos de aproximadamente 0.2 a 2 mm de longitud; y los espacios del axón que se encuentran desprovistos de la capa de mielina se denominan nodos de Ranvier, los cuales miden aproximadamente 0.5 a 1  $\mu\text{m}$  de longitud (24). En este tipo de fibras nerviosas el potencial de acción se desarrolla en la membrana neuronal ubicada en los nodos de Ranvier (19, 20).

El impulso nervioso o potencial de acción propagado (o bien, respuesta propagada), avanza a través de la membrana del axón de segmento en segmento. Cuando en la zona gatillo o zona de disparo, que es el primer segmento axonal, ocurre una despolarización umbral se desencadena un potencial de acción debido a la entrada de  $\text{Na}^+$ . Posteriormente las cargas positivas entrantes son atraídas por las cargas negativas del segmento adyacente del axón, lo que genera la despolarización de este nuevo segmento; una vez que se alcanza el umbral de descarga se inicia el potencial de acción en ese segmento y así sucesivamente. Al tiempo que avanza la despolarización de los segmentos sucesivos del axón, los segmentos previos se van repolarizando por la salida de  $\text{K}^+$ . Así va avanzando la despolarización-repolarización, hasta que el potencial de acción se desarrolla en las terminales axónicas o sinápticas (19-21).

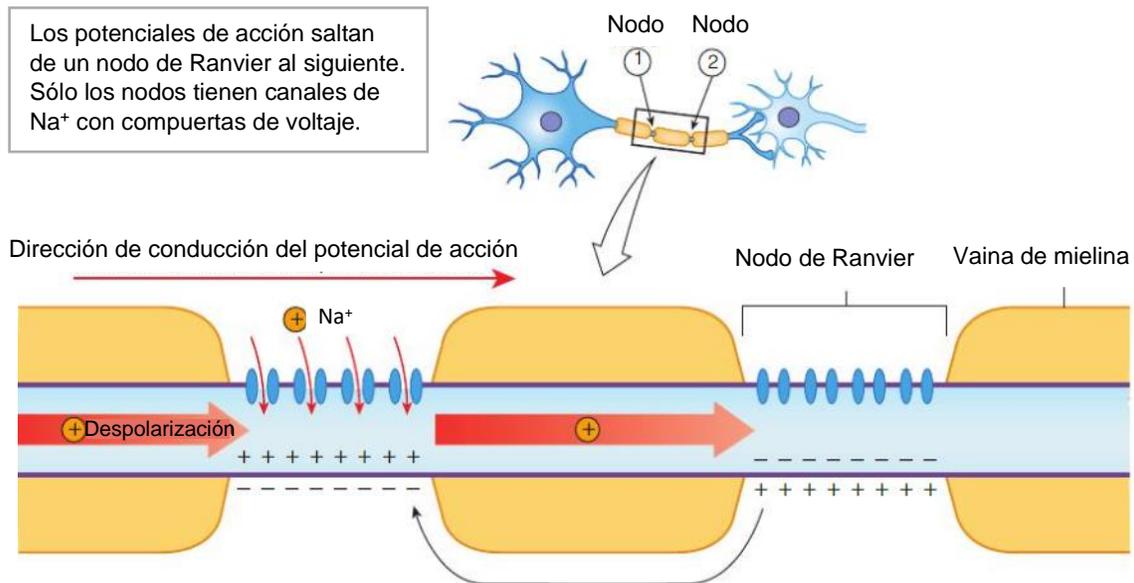
En las fibras amielínicas el potencial de acción avanza sucesivamente a los segmentos axonales inmediatos, alcanzando velocidades de conducción máximas de 2 m/s (Figura 8). En las fibras mielinizadas avanza o “salta” de un nodo de Ranvier hasta en siguiente nodo, y así sucesivamente, por lo cual a la propagación o conducción del potencial de acción en estas fibras se le conoce como “conducción saltatoria” y alcanza velocidades mucho mayores, de hasta 120 m/s (Figura 9) (21).

**Figura 8. Conducción de potenciales de acción.**



Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

**Figura 9. Conducción saltatoria.**



Tomada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.

### 3. Transmisión sináptica

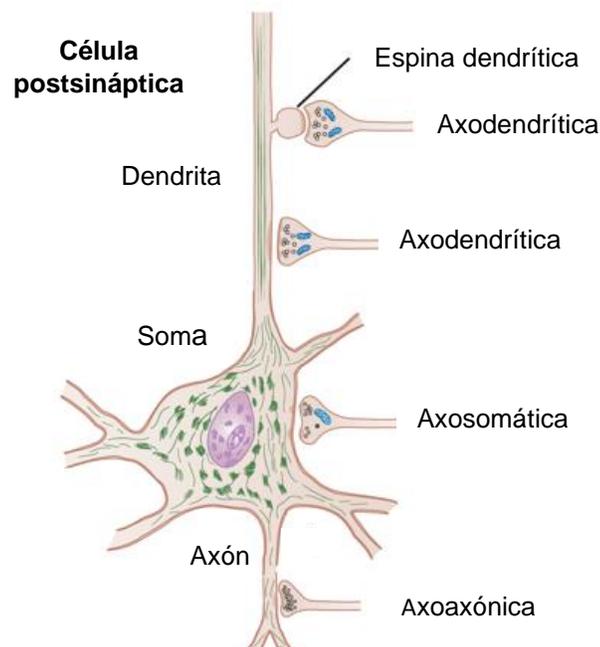
El término “sinapsis” se utiliza para describir las zonas especializadas de contacto entre una neurona y otra célula; ya sea entre dos neuronas (sinapsis neuronal), entre una neurona y una célula muscular (sinapsis neuromuscular) o bien, entre una neurona y una célula glandular (sinapsis neuroglandular). A través de las sinapsis se transmiten señales, tanto inhibitorias como excitatorias. La neurona que envía la información se denomina “presináptica” y la célula que recibe dicha señal se conoce como “postsináptica”; mientras que el espacio que existe entre ambas células se llama “espacio sináptico” o “hendidura sináptica”. Las sinapsis se clasifican en eléctricas o químicas, según el tipo de señal que transmiten. Aunque la mayoría de las sinapsis en el encéfalo son químicas, en el sistema nervioso central pueden coexistir sinapsis eléctricas y químicas (19-21).

Las sinapsis neuronales, dependiendo de la parte implicada de las células, pueden ser principalmente de tres tipos, como se muestra en la figura 10 (19, 25).

1. Axo-axónica: cuando el terminal axónico de la neurona presináptica contacta con el axón de la neurona postsináptica.
2. Axo-dendrítica: el axón de la neurona presináptica en su parte terminal hace contacto con una dendrita o con una espina dendrítica de la neurona postsináptica.
3. Axo-somática: el terminal axónico de la neurona presináptica hace contacto con el soma de la neurona postsináptica.

Las dendritas se encargan de recibir y procesar la mayoría de las entradas sinápticas, ya que entre el 80 y 95% de los terminales postsinápticos hacen contacto con dendritas (19, 20).

**Figura 10. Sinapsis axodendrítica, axoaxónica y axosomática.**



Tomada de Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Ganong Fisiología Médica. 26th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2020.

### 3.1 Sinapsis eléctrica

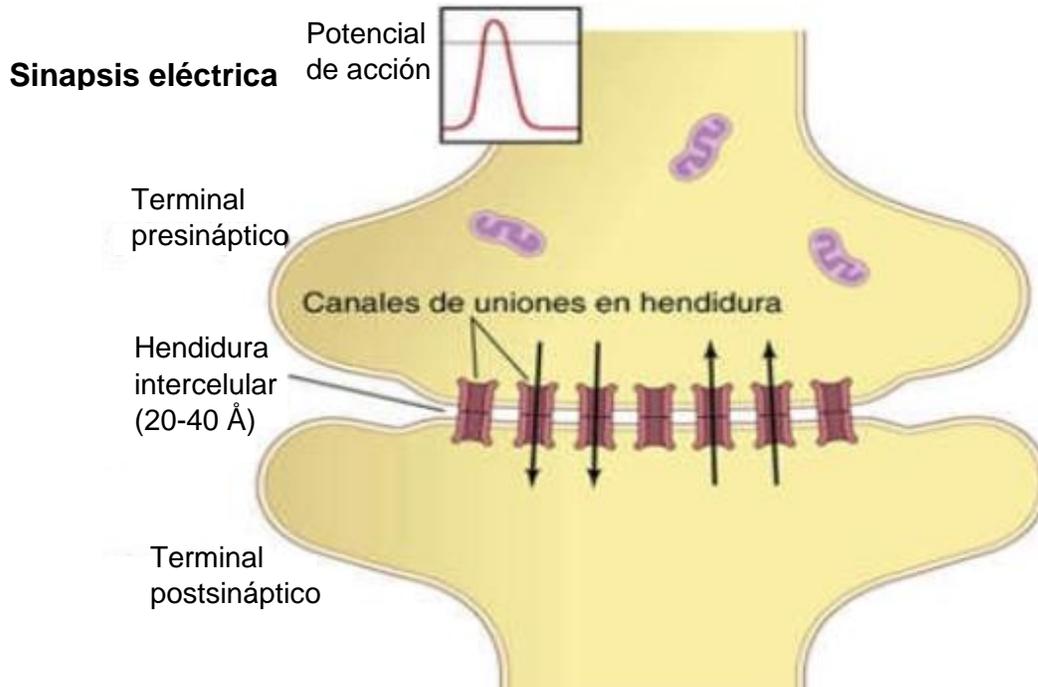
Las sinapsis eléctricas se caracterizan por la unión de las neuronas presináptica y postsináptica a través de uniones gap (o uniones comunicantes), las cuales son canales iónicos que conectan físicamente el citoplasma de ambas células, dejando una hendidura intercelular de apenas 2 a 4 nm (20 a 40 ángstroms). Guyton (20) se refiere a este grupo de canales iónicos como uniones en hendidura. La anatomía fisiológica de una sinapsis eléctrica se esquematiza en la figura 11 (19).

Las uniones en hendidura permiten el movimiento libre de los iones desde el interior de una célula hasta el interior de la siguiente célula, por lo tanto, la comunicación se efectúa mediante corriente iónica prácticamente sin retardo en la transmisión y usualmente en forma bidireccional. La señal que se transmite puede ser despolarizante (corriente de cargas positivas), o hiperpolarizante (corriente de cargas negativas) (19, 20).

Las uniones gap representan canales de baja resistencia y, por lo tanto, alta conductancia para el flujo de corriente de una célula a otra. Cuando se genera un potencial de acción en la neurona presináptica y recorre el axón hasta llegar al botón terminal que hace contacto con la neurona postsináptica, un flujo de carga eléctrica entra en la célula postsináptica a través de los poros que forman las proteínas de las uniones comunicantes (denominadas conexinas). El incremento en el paso de corriente iónica a través de estas uniones provoca un cambio de voltaje en la membrana postsináptica; si la despolarización ocasionada alcanza el umbral, se genera un potencial de acción en la célula postsináptica (19, 21).

La transmisión de información como la que se da en las sinapsis eléctricas ocurre principalmente en las neuronas del sistema nervioso central, pero se puede encontrar también en células gliales, músculo cardíaco, músculo liso y en células beta del páncreas (21).

**Figura 11. Anatomía fisiológica de una sinapsis eléctrica.**



Tomada de Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

### 3.2 Sinapsis química

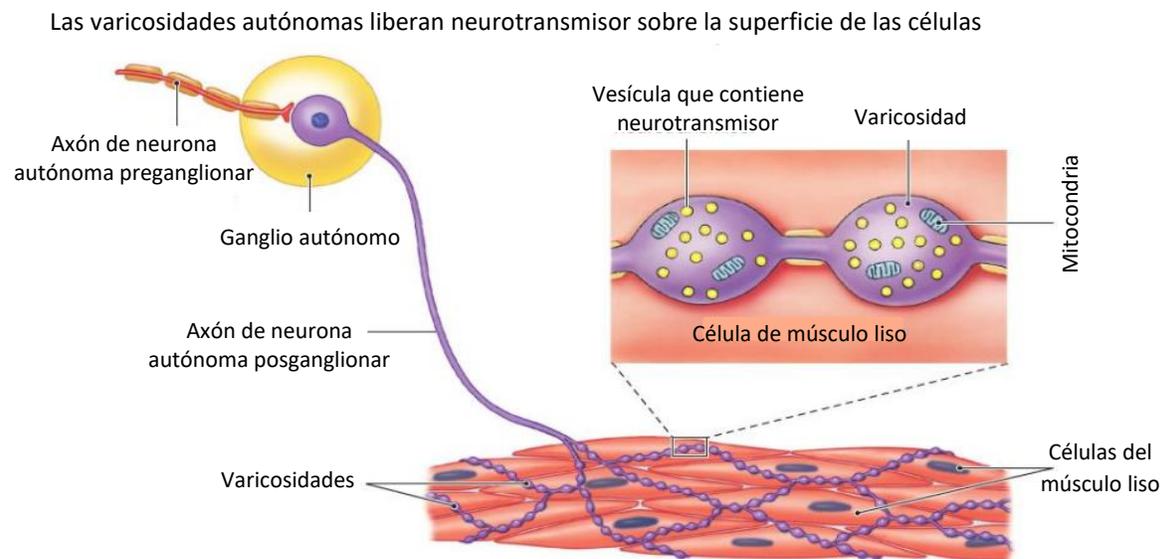
La mayoría de las sinapsis utilizadas para la transmisión de señales en el sistema nervioso central son sinapsis químicas (20).

Estructuralmente en las sinapsis químicas las células presináptica y postsináptica se encuentran completamente separadas por un espacio físico (espacio sináptico), de aproximadamente 20 a 30 nm (200 a 300 ángstroms), por lo que no existe continuidad en el citoplasma de las dos células. La comunicación se efectúa mediante sustancias químicas conocidas como neurotransmisores y neuromoduladores. Esta transmisión es principalmente unidireccional, lo cual permite enviar señales dirigidas hacia objetivos específicos, aunque algunas sustancias como el óxido nítrico pueden realizar una transmisión retrógrada como

se menciona más adelante. En este tipo de sinapsis se presenta retardo en la transmisión (retardo sináptico) de 0.5 ms aproximadamente, tiempo en el que las moléculas del neurotransmisor atraviesan el espacio sináptico, llegan a su receptor, se unen a él y desencadenan una respuesta en la célula postsináptica (19, 20).

El engrosamiento en el extremo final del axón se denomina botón axónico y es ahí donde las vesículas sinápticas almacenan y liberan los neurotransmisores. Sin embargo, muchas neuronas autonómicas tienen regiones engrosadas a lo largo del axón llamadas varicosidades, en las cuales también se almacenan y liberan neurotransmisores, tal como se muestra en la figura 12 (19).

**Figura 12. Sinapsis autónomas.**



Modificada de Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica

Las zonas en la membrana del terminal presináptico donde se liberan los neurotransmisores por exocitosis se denominan zonas activas y, en la membrana del terminal postsináptico se encuentran los receptores sobre los que actúan los neurotransmisores liberados (19, 20). La anatomía fisiológica de una sinapsis química se esquematiza en la figura 13.

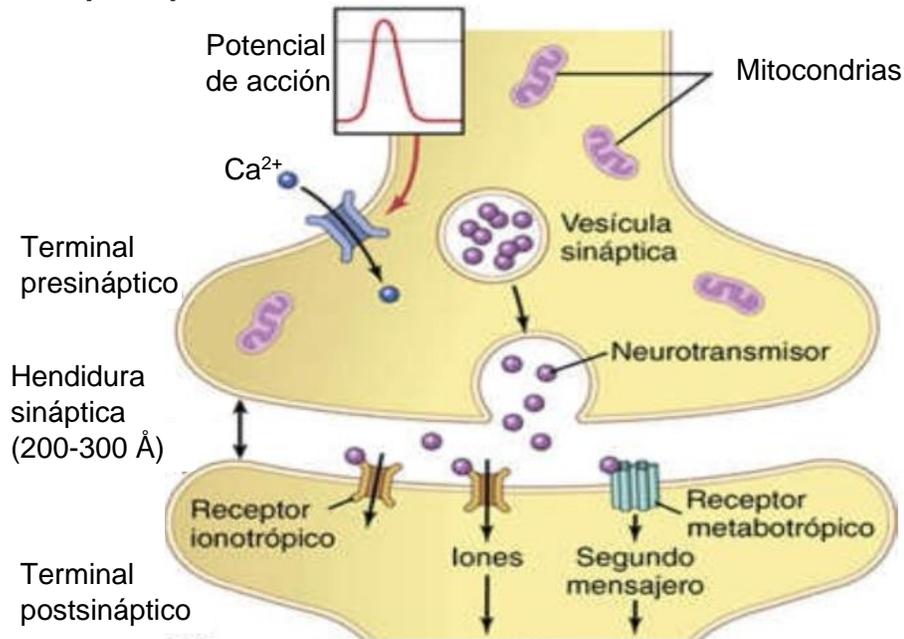
Para que se lleve a cabo la transmisión sináptica química, una vez que el potencial de acción se propaga por todo el axón de la neurona presináptica y llega al terminal presináptico, la energía eléctrica del impulso nervioso da lugar a una señal química a través de la liberación de neurotransmisores, los que luego pueden generar nuevamente una señal eléctrica (impulso nervioso) en la célula postsináptica (19).

La despolarización en la neurona presináptica provoca la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) en su botón terminal, permitiendo la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula; el incremento en la concentración de calcio libre intracelular ocasiona que las vesículas que contienen el neurotransmisor se fusionen con la membrana del terminal presináptico, liberando su contenido por exocitosis. Cabe mencionar que a mayor entrada de calcio mayor cantidad de neurotransmisor se libera, pues es directamente proporcional (19).

Luego de difundir a través del espacio sináptico, los neurotransmisores se unen a sus receptores ubicados en el terminal postsináptico para activarlos, permitiendo en el caso de los receptores ionotrópicos el flujo iónico directo a través de la membrana celular, o en el caso de los receptores metabotrópicos una serie de reacciones moleculares. Esto puede ocasionar cambios de voltaje en la membrana neuronal postsináptica, ya sea una despolarización (si ingresa  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$ ) o una hiperpolarización (si ingresa  $\text{Cl}^-$  o sale  $\text{K}^+$ ) (19).

**Figura 13. Anatomía fisiológica de una sinapsis química.**

### Sinapsis química



#### Respuesta celular

- Potencial de membrana
- Cascadas bioquímicas
- Regulación de la expresión génica

Tomada de Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

### 3.3 Neurotransmisores

Existe gran variedad de neurotransmisores clasificados principalmente en dos grupos: moléculas pequeñas y neuropéptidos. Los péptidos neuroactivos o neuropéptidos son moléculas compuestas de 3 a 36 aminoácidos y son transmisores de acción lenta o prolongada. Mientras que las moléculas pequeñas son transmisores de acción rápida, produciendo las respuestas más inmediatas del sistema nervioso (19, 20). Los sitios más relevantes del sistema nervioso donde pueden encontrarse ciertos neurotransmisores se especifican en el cuadro 2 (19).

Existen más de 50 sustancias químicas en las que se ha comprobado o propuesto la función de neurotransmisor. Los principales neurotransmisores de acción rápida y molécula pequeña pueden clasificarse, según Guyton (20), de la siguiente manera:

- Clase I: acetilcolina.
- Clase II (aminas): noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, histamina.
- Clase III (aminoácidos): ácido  $\gamma$ -aminobutírico, glicina, glutamato, aspartato.
- Clase IV: óxido nítrico.

Ejemplo de algunos neuropéptidos o transmisores de acción lenta son: sustancia P, somatostatina, gastrina, colecistoquinina, vasopresina, oxitocina, secretina, glucagón, neurotensina, encefalinas, hipocretinas y endorfinas (19, 20).

Existen tres criterios primarios para considerar a una molécula como un auténtico neurotransmisor (19):

1. La sustancia debe producirse dentro de la neurona presináptica.
2. La sustancia debe ser liberada en respuesta a la despolarización presináptica y la liberación debe ser dependiente de la entrada de calcio.
3. En la membrana postsináptica deben existir receptores específicos para la sustancia.

No obstante, existen algunas sustancias que no cumplen con los criterios mencionados, como el gas óxido nítrico y el ácido araquidónico. Las propiedades químicas de estos compuestos difieren de los neurotransmisores tradicionales pues difunden libremente a través de la bicapa lipídica y, por lo tanto, no son liberados de vesículas. Además, pueden funcionar de manera retrógrada, es decir, llevan información desde la célula postsináptica hacia la célula presináptica (19, 26).

Un aspecto de suma importancia es que la respuesta que se desencadena en la célula postsináptica depende de las propiedades del receptor activado por un neurotransmisor, no de las características químicas del neurotransmisor en sí. Por lo cual, un neurotransmisor puede producir diferentes efectos en distintos tejidos (19, 21).

**Cuadro 2. Tipos de neurotransmisores y sitios de acción más comunes.**

<b>MOLÉCULAS PEQUEÑAS</b>	<b>LUGAR</b>
Acetilcolina	Unión neuromuscular, fibras autónomas preganglionares, fibras parasimpáticas postganglionares
Glutamato	Corteza cerebral, tallo encefálico
Glicina	Médula espinal, retina
Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)	Médula espinal, cerebelo, corteza
Adrenalina y noradrenalina	Médula espinal, tallo encefálico, hipotálamo, tálamo
Serotonina	Médula espinal, tallo encefálico, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo
Dopamina	Ganglios basales, hipotálamo, sistema límbico
Histamina	Hipotálamo
<b>NEUROPEPTIDOS</b>	<b>LUGAR</b>
Enkefalinas	Sustancia gelatinosa, retina
Sustancia P	Aferentes primarias de nocicepción
Somatostatina	Hipotálamo, sustancia gelatinosa
Gastrina	Hipotálamo, bulbo raquídeo
Colecistoquinina	Hipotálamo, corteza
Vasopresina	Hipófisis, médula espinal
Oxitocina	Hipófisis, médula espinal
Secretina	Hipotálamo, tálamo
Glucagón	Hipotálamo, retina
Hipocretinas	Hipotálamo

Tomado de Hernández ÓH. Elementos básicos de neurofisiología. México: Trillas; 2011

La diferencia entre la acción neuromoduladora y neurotransmisora depende del receptor al que se une la sustancia química, ya que muchas moléculas pueden actuar de ambas formas. En general, si una molécula actúa primariamente en la sinapsis y genera una respuesta rápida, se llama neurotransmisor. Los neuropéptidos transmisores en el sistema nervioso funcionan principalmente como

moduladores. Los neuromoduladores actúan en sitios sinápticos y no sinápticos, son de acción lenta pues actúan a través de segundos mensajeros pudiendo alterar el estado de los canales existentes en la membrana, y sus efectos suelen ser más prolongados que los de los neurotransmisores; estos moduladores pueden alterar la actividad sináptica modificando la respuesta de la célula postsináptica al cambiar la estructura, afinidad o número de receptores para un neurotransmisor, debido a que influyen en la síntesis de enzimas, transportadores de membrana y receptores (21, 27).

Un neurotransmisor que causa excitación neuronal puede actuar desencadenando alguno de los siguientes mecanismos (20):

1. Apertura de canales de  $\text{Na}^+$  o de  $\text{Ca}^{2+}$ , a través de los cuales pasan cargas eléctricas positivas hacia el interior de la célula postsináptica, con lo cual el potencial de membrana se modifica hacia el nivel umbral.
2. Reducción de la difusión de  $\text{Cl}^-$  con carga negativa hacia el interior de la neurona postsináptica, o de la difusión de  $\text{K}^+$  con carga positiva hacia el exterior, lo que vuelve más positivo el interior de la célula logrando un efecto excitador.
3. Generación de diversos cambios en el metabolismo interno de la célula postsináptica que promueven la excitación celular, como el incremento del número de receptores excitadores de la membrana o la disminución del número de receptores inhibidores.

En contraste, los neurotransmisores que causan una respuesta inhibitoria pueden hacerlo mediante (20):

1. Apertura de canales de  $\text{Cl}^-$  en la membrana neuronal postsináptica, lo que permite la difusión de carga negativa hacia el interior de la neurona causando hiperpolarización y por lo tanto un efecto inhibitorio.
2. Aumento del flujo neto de  $\text{K}^+$  hacia el exterior de la célula ocasionando una mayor negatividad intracelular, con lo cual se obtiene una acción inhibitoria.

3. Activación de enzimas involucradas en funciones metabólicas celulares encargadas de aumentar el número de receptores sinápticos inhibidores o de disminuir el número de los receptores excitadores.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central (SNC). La síntesis de glutamato depende de la interacción entre neuronas y astrocitos (en el ciclo glutamato-glutamina), siendo sus principales precursores la glucosa y la glutamina. Este aminoácido se puede unir a los receptores metabotrópicos mGluRs o a los receptores ionotrópicos: NMDA, AMPA y Kainato (cuadro 4). En el fenómeno epileptogénico el incremento de la síntesis de glutamato, de su liberación o del número de receptores para este neurotransmisor aumenta la excitabilidad neuronal postsináptica (1, 21, 24).

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor en el SNC. Se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato, mediada por la enzima glutamato descarboxilasa y con la participación de la vitamina B6 (piridoxina) como cofactor. Este aminoácido actúa sobre receptores ionotrópicos (GABA<sub>A</sub>) de localización postsináptica y sobre receptores metabotrópicos (GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>) presentes tanto en la membrana presináptica como postsináptica (cuadro 4) (1, 21).

Durante el proceso de epileptogénesis disminuye la actividad GABAérgica (que en condiciones homeostáticas inhibe la actividad de las neuronas postsinápticas) favoreciendo la hiperexcitabilidad en las neuronas involucradas. Es por esto que cuando disminuye su liberación, su síntesis, o el número de receptores postsinápticos sobre los cuáles actúa, disminuye la electronegatividad membranar de la neurona postsináptica permitiendo que estímulos de menor intensidad desencadenen una despolarización umbral, con la consecuente generación de potenciales de acción que se propagan rápidamente (16).

### 3.3.1 Síntesis de neurotransmisores

Los neurotransmisores de molécula pequeña se sintetizan en el citoplasma de los terminales presinápticos (por medio de acciones enzimáticas específicas para cada uno) y ahí son introducidos a las vesículas sinápticas mediante transporte activo. Por su parte, en el cuerpo neuronal se sintetizan las enzimas necesarias para la síntesis de estos neurotransmisores y se liberan al citosol para luego ser llevadas hasta el terminal presináptico. En el retículo endoplásmico rugoso se sintetizan las proteínas de las vesículas sinápticas; una vez liberadas por el aparato de Golgi, las vesículas sinápticas sin neurotransmisor en su interior (destinadas a llenarse en el terminal presináptico) viajan desde el soma neuronal mediante transporte axónico rápido (19, 21, 24). En el cuadro 3 se presentan las principales enzimas biosintéticas y catalíticas para cada uno de los principales neurotransmisores (19).

En cambio, los péptidos presintetizados o los precursores peptídicos de los neuropéptidos (sintetizados en los ribosomas del soma neural y empaquetados por el aparato de Golgi en vesículas sinápticas) son transportados ya en el interior de las vesículas a través de la corriente axónica. Estas vesículas sinápticas viajan también por transporte axónico rápido hacia el terminal presináptico mediante un sistema de microtúbulos, a una velocidad de tan solo unos pocos centímetros al día (20, 21, 24).

El transporte axónico puede ser anterógrado, el cual lleva vesículas y mitocondrias desde el soma hasta el terminal axónico, o retrógrado, el cual permite el retorno de viejos componentes celulares desde el botón terminal hasta el cuerpo celular donde pueden ser reciclados. Este transporte se divide en transporte axónico rápido: que presenta una velocidad de hasta 400 mm por día, y transporte axónico lento: que alcanza una velocidad de 0.2 a 8 mm por día y que suele llevar proteínas solubles y proteínas del citoesqueleto (21, 24).

**Cuadro 3. Enzimas biosintéticas y catalíticas de los principales neurotransmisores.**

<b>NEUROTRANSMISOR</b>	<b>ENZIMAS BIOSINTÉTICAS</b>	<b>ENZIMAS CATALÍTICAS</b>
Adrenalina y noradrenalina	Tirosina-hidroxilasa y $\beta$ -hidroxilasa de dopamina	Mono-amino-oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT)
Dopamina	Tirosina-hidroxilasa	MAO y COMT
Serotonina (5-HT)	Triptófano-hidroxilasa	MAO
Histamina	Histidina-descarboxilasa	Diamino-oxidasa (histaminasa)
Acetilcolina (ACh)	Colin-acetiltransferasa (CAT)	Acetilcolinesterasa
Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)	Ácido glutámico-descarboxilasa (GAD)	GABA-transaminasa (GABA-T)
Glutamato	Glutaminasa	Glutamin-sintetasa (en la glía)
Glicina	Serina-hidroximetiltransferasa	Complejo de glicina descarboxilasa (GCS)
Neuropéptidos	Síntesis a partir de diversos aminoácidos	Proteasas

Modificado de Hernández ÓH. Elementos básicos de neurofisiología. México: Trillas; 2011

### 3.3.2 Remoción del neurotransmisor del espacio sináptico

Cuando se libera un neurotransmisor, sólo una fracción de las moléculas llega a hacer contacto con los receptores postsinápticos mientras que el resto de la sustancia permanece en la hendidura sináptica. Es importante remover rápidamente el neurotransmisor de ese espacio, pues si no se removiera, su presencia constante podría producir la desensibilización de los receptores ocasionando que la sinapsis se vuelva refractaria a nuevas señales. O bien, podría producirse un proceso de excitotoxicidad en el caso de que el neurotransmisor liberado fuera, por ejemplo, glutamato (19).

La excitotoxicidad suele ocurrir por gran acumulación de glutamato o aspartato en el espacio sináptico; el incremento de la cantidad de estos neurotransmisores excitadores activa en forma excesiva los receptores postsinápticos y esto dispara una cadena de eventos que llevan a la muerte neuronal, tal como la activación de

enzimas destructivas como proteasas y endonucleasas. Este trastorno es causa importante de daño neuronal secundario a: isquemia en el sistema nervioso, traumatismo, hipoglicemia o crisis epilépticas repetidas. Por esta razón, la epilepsia (resultante de hiperexcitabilidad neuronal, al predominar la actividad glutamatérgica sobre la actividad GABAérgica) es una causa importante de excitotoxicidad (19, 23).

La remoción de los neurotransmisores puede ser mediante difusión, degradación enzimática, captura o recaptura. En la difusión, como su nombre lo dice, las moléculas del neurotransmisor difunden lejos del espacio sináptico dejando de estar disponibles para interactuar con sus receptores. La degradación enzimática se refiere a que algunas moléculas del neurotransmisor son transformadas e inactivadas por diversas enzimas en el espacio sináptico (cuadro 4). La captura implica que algunos neurotransmisores como GABA o glutamato, son introducidos a las células gliales que se encuentran en la vecindad de las sinapsis; mientras que la recaptura es el mecanismo mediante el cual los neurotransmisores son reintroducidos al citoplasma de la neurona presináptica que los liberó, a través de transportadores de membrana de alta afinidad dependientes de  $\text{Na}^+$ , para su eventual reutilización o degradación intracitoplasmática (19, 20, 24, 25).

### **3.4 Receptores de neurotransmisores**

La membrana postsináptica contiene una gran cantidad de proteínas transmembranales que ejercen la función de receptores, las cuales presentan dos componentes: un componente de unión que sobresale fuera de la membrana hacia la hendidura sináptica y es donde se fija el neurotransmisor, y un componente intracelular que atraviesa toda la membrana hasta el interior de la neurona postsináptica (20).

Los receptores de neurotransmisores se dividen en ionotrópicos y metabotrópicos (figura 13) dependiendo de sus características, algunos con diversos tipos y subtipos como se menciona en el cuadro 4. Los receptores ionotrópicos son canales iónicos que se abren debido a un cambio conformacional cuando el neurotransmisor

se une a ellos y permiten el flujo de iones en forma directa, también se conocen como canales iónicos dependientes de ligando. Los receptores metabotrópicos actúan de forma indirecta sobre los canales iónicos y generalmente se encuentran acoplados a proteínas G, por lo que al activarse se desencadena una cascada de segundos mensajeros que puede generar un cambio conformacional en algunos canales iónicos (19, 24).

Además de la apertura de canales específicos de la membrana celular postsináptica, el sistema de segundos mensajeros puede provocar otras respuestas en la célula postsináptica como: la activación de enzimas intracelulares, la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) o de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que a su vez ponen en marcha múltiples reacciones químicas, o puede conducir a la activación de la transcripción génica (la cual puede provocar la formación de nuevas proteínas que modifican la maquinaria metabólica o la estructura de la neurona) (20).

Los receptores ionotrópicos están presentes en las sinapsis rápidas ya que permiten que la transmisión se efectúe en milisegundos, por lo tanto, forman parte de circuitos neuronales involucrados en conductas rápidas. En cambio, los receptores metabotrópicos están presentes en sinapsis lentas, donde la transmisión puede llegar a durar segundos o minutos y participan en fenómenos como la modulación de la conducta o el aprendizaje, entre otros (19, 24).

Existen también receptores en la membrana del terminal presináptico a los cuales pueden unirse los mismos neurotransmisores liberados por ese botón terminal, por lo que reciben el nombre de “autorreceptores”; su función es modular la liberación del neurotransmisor mediante retroalimentación, reduciéndola en la mayoría de los casos (19). Por otra parte un “heterorreceptor” presináptico es aquel cuyo ligando es una sustancia química distinta al neurotransmisor liberado por ese botón terminal, por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre un heterorreceptor en una terminación nerviosa colinérgica para inhibir la liberación de acetilcolina (25).

Los canales iónicos de la membrana neuronal postsináptica pueden ser catiónicos o aniónicos. Los canales catiónicos están revestidos de cargas negativas, por lo

que, al aumentar su diámetro atraen iones positivos dejándolos pasar ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) y repelen iones negativos ( $\text{Cl}^-$ ). En cuanto a los canales aniónicos, al abrirse dejan pasar iones  $\text{Cl}^-$ , pues estos iones son capaces de pasar por el diámetro del canal abierto, en cambio los iones positivos son más grandes y no pueden atravesar los canales aniónicos (20).

Los canales AMPA para glutamato, llamados así por el agonista ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico o también llamados receptores quisqualato, son canales para  $\text{Na}^+$  dependientes de ligando a través de los cuales ingresan corrientes despolarizantes a la neurona. Los canales Kainato para glutamato, son similares a los canales AMPA ya que también son dependientes de ligando y permiten el flujo despolarizante de  $\text{Na}^+$  al interior celular (1).

Los canales NMDA para glutamato, llamados así por el agonista N-metil-D-aspartato, se encuentran bloqueados por magnesio durante el periodo de potencial de membrana en reposo y cuando se encuentran abiertos son permeables a  $\text{Na}^+$  y a  $\text{Ca}^{2+}$ . Al activarse los receptores AMPA se introduce sodio a la neurona postsináptica ocasionado un cambio de voltaje de unos 10 a 20 mV en la membrana celular, esta despolarización remueve el bloqueo de magnesio de los receptores NMDA permitiendo el ingreso de iones a través de ellos. Para la apertura de los receptores NMDA además de la remoción del  $\text{Mg}^{2+}$ , es necesario que se unan a ellos tanto el glutamato (que es su agonista) como la glicina (que en este caso actúa como coagonista) (1, 19, 23).

Los receptores metabotrópicos mGluRs para glutamato se agrupan en tres categorías dependiendo de las acciones que se generan en las cascadas de segundos mensajeros. Con base en ello la agrupación es la siguiente: grupo I (mGluR 1 y mGluR 5), grupo II (mGluR 2 y mGluR 3) y grupo III (mGluR 4, mGluR 6, mGluR 7, mGluR 8) (1).

Respecto a los receptores para GABA: los receptores  $\text{GABA}_A$  son canales ionotrópicos permeables a  $\text{Cl}^-$ , cuya entrada produce una hiperpolarización de la membrana neuronal inhibiendo así la transmisión del impulso nervioso. Los receptores  $\text{GABA}_B$  presinápticos inducen una disminución en la liberación de

neurotransmisores (como glutamato y monoaminas) debido a la activación de segundos mensajeros que inhiben la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  al terminal presináptico, mientras que los receptores  $\text{GABA}_B$  postsinápticos (acoplados a proteína G) provocan la salida de  $\text{K}^+$  al medio extracelular, produciendo un potencial postsináptico inhibitorio lento debido a la hiperpolarización de la neurona (1).

**Cuadro 4. Tipos y subtipos de receptores membranales.**

RECEPTORES	GRUPO	TIPOS Y SUBTIPOS	ALGUNAS CARACTERÍSTICAS
Colinérgicos	Metabotrópico	Muscarínicos	Se encuentran en músculo liso y glándulas, acoplados a proteínas G.
Colinérgicos	Ionotrópico	Nicotínicos	Abundan en la unión neuromuscular. Aumentan la conductancia de $\text{Na}^+$ y de $\text{K}^+$ . Sensibles a la bungarotoxina.
Noradrenérgicos	Metabotrópico	$\alpha 1$ , $\alpha 2$ , $\beta 1$ , $\beta 2$ , $\beta 3$	Participan como autorreceptores y en la regulación de las funciones ováricas y cardíacas. Abundan en la corteza, cerebelo y las terminaciones presinápticas.
Glutamatérgicos	Ionotrópico	AMPA	Postsinápticos. En sinapsis excitatorias rápidas.
Glutamatérgicos	Ionotrópico	Kainato	Sólo en algunas sinapsis especiales (presentes en células piramidales CA3 del hipocampo).
Glutamatérgicos	Ionotrópico	NMDA	Abundan en hipocampo y corteza. Participan en la percepción sensorial, formación de memoria y aprendizaje, y en trastornos del SNC. Aumentan la conductancia de $\text{Na}^+$ y $\text{Ca}^{2+}$ .
Glutamatérgicos	Metabotrópico	mGluRs	Participan en el procesamiento olfativo, visual y aprendizaje motor. Hay tres categorías (I, II, III).
GABAérgicos	Ionotrópico	A	Se encuentran en numerosas regiones del cerebro. Postsinápticos, permeables a $\text{Cl}^-$ , sensibles a bicuculina y picrotoxina.

GABAérgicos	Ionotrópico	C	Postsinápticos, permeables a Cl <sup>-</sup> , sensibles a picrotoxina, pero no a bicuculina. Predominantemente en retina.
GABAérgicos	Metabotrópico	B	Influyen en la excitabilidad neuronal regulando la liberación del neurotransmisor. Presinápticos: influyen sobre Ca <sup>2+</sup> . Postsinápticos: permeables a K <sup>+</sup> . Abundan en retina, médula espinal y cerebelo (extrasinápticos).
Glicinérgicos	Ionotrópico	GlyR	Abundan en médula espinal y tallo cerebral. Permeables a Cl <sup>-</sup> .
Dopaminérgicos	Metabotrópico	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> , D <sub>5</sub>	Abundantes en sistema límbico y ganglios basales. Involucrados en la emoción, conducta exploratoria y placentera.
Serotoninérgicos	Metabotrópico	5HT <sub>1A</sub> , 5HT <sub>1B</sub> , 5HT <sub>1C</sub> , 5HT <sub>1D</sub> , 5HT <sub>2</sub> , 5HT <sub>3</sub>	Abundan en las plaquetas, sistema gastrointestinal, cerebro y retina. Participan en la formación de la memoria.

Modificado de Hernández ÓH. Elementos básicos de neurofisiología. México: Trillas; 2011

### 3.5 Fenómenos sinápticos relacionados con la epilepsia

#### Potencial postsináptico excitatorio

Una vez que los canales iónicos postsinápticos son activados por la unión del neurotransmisor con su receptor y se incrementa la conductancia para Na<sup>+</sup> o para Ca<sup>2+</sup>, se puede producir una pequeña despolarización en la membrana postsináptica que puede no ser suficiente para provocar un potencial de acción. Esa pequeña despolarización se conoce como potencial postsináptico excitatorio (PPSE) y suele ser generalmente de 0.5 a 1 mV. Sin embargo, varios PPSE pueden sumarse ya sea en tiempo o en espacio, permitiendo que se alcance el umbral de disparo y con ello se genere un potencial de acción. Los potenciales postsinápticos excitatorios son respuestas graduadas cuya amplitud depende de la intensidad del

estímulo y no se propagan de la misma manera que lo hace el potencial de acción a lo largo de todo el axón, sino sólo distancias cortas sobre el axón (son potenciales electrotónicos) (19, 20).

La suma temporal se refiere a que una misma neurona presináptica dispara de forma rápida y repetida sobre una célula postsináptica, produciendo un siguiente PPSE antes de que el primero termine, causando que el cambio de voltaje membranal sea mayor, pues ambos potenciales se suman. Así que, la generación de varios PPSE cercanos en tiempo, en una misma neurona, aumenta la magnitud del cambio de voltaje en la membrana postsináptica y la probabilidad de producir un potencial de acción (19-21).

La suma espacial requiere la activación sincronizada de varios terminales presinápticos (de distintas neuronas) que actúan sobre la misma célula postsináptica. Pues si el disparo de cada uno de los terminales contribuye con un pequeño cambio de voltaje en la célula postsináptica, la suma del cambio de voltaje generado por todos los contactos sinápticos entrantes puede alcanzar el nivel necesario para generar un potencial de acción (19-21).

Los canales AMPA y Kainato son los encargados de mediar los PPSE rápidos, mientras que los receptores NMDA se encargan de mediar los PPSE lentos y prolongados (19, 23).

#### Potencial postsináptico inhibitorio

Si en la célula postsináptica se activan receptores que estimulan el ingreso de  $\text{Cl}^-$  o la salida de  $\text{K}^+$  se produce un efecto hiperpolarizante, pues en ambos casos el interior de la célula se hace más negativo y el voltaje se aleja del umbral de generación del potencial de acción. Este incremento negativo en el potencial de membrana se llama potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). Al igual que los PPSE, los PPSI son respuestas graduadas y capaces de sumarse en forma espacial y temporal (19-21).

La inhibición de la neurona postsináptica mediante la generación de PPSI se denomina inhibición postsináptica o directa. Sin embargo, puede ocurrir una inhibición presináptica debido a ciertos mecanismos que disminuyen la liberación del neurotransmisor, tal como la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje del botón presináptico (19).

### Desplazamiento de despolarización paroxístico

Generalmente las neuronas disparan potenciales de acción individuales o en series breves y la excitabilidad se mantiene bajo control debido a las influencias inhibitorias en el llamado "entorno inhibitorio". Así que, cuando hay un grupo de neuronas sincronizadas disparando en un foco epileptogénico, esta excitación local debe superar la región circundante del entorno inhibitorio para extenderse a través de una amplia zona de la corteza cerebral y con ello desencadenar una crisis epiléptica (23).

El desplazamiento de despolarización paroxístico (PDS) es la característica distintiva del disparo neuronal interictal (entre crisis), el cual se denomina "paroxístico" porque surge repentinamente de la actividad basal y "desplazamiento de despolarización" porque el potencial de membrana se despolariza durante varias decenas de milisegundos, es decir, la despolarización se desplaza en el tiempo. El PDS es en realidad un PPSE gigante, pues es una despolarización prolongada que provoca que la neurona dispare varios potenciales de acción en ráfaga (23).

El PDS es iniciado por un PPSE rápido (el cual es mediado por receptores AMPA o Kainato) y es sostenido por un PPSE prolongado (mediado por receptores NMDA). Un PPSE lento habitual mediado por NMDA suele durar 10 a 20 ms, mientras que el PDS alcanza una duración de 30 a 50 ms (23).

Después de presentarse el PDS se genera una gran hiperpolarización (de aproximadamente 20 ms) que sirve para detener el PDS y con ello, el disparo desenfrenado de potenciales de acción. El PDS en una neurona puede activar otro PDS en una neurona vecina, y así sucesivamente, hasta que toda una red de

neuronas se encuentra reclutada para disparar de manera sincrónica. Si la excitación se vuelve excesiva o si la inhibición se encuentra severamente restringida, el PDS puede conducir a una descarga ictal (es decir, a una crisis epiléptica) (23).

La transición de un PDS interictal hacia una descarga ictal ocurre cuando la hiperpolarización post-PSD no alcanza a disminuir lo suficiente el voltaje transmembranal (pudiendo no llegar incluso al potencial de membrana en reposo), ya sea por la potenciación de los PPSE o por la disminución en los PPSI, principalmente (23).

### Otros fenómenos

- La comunicación interneuronal no siempre se lleva a cabo sólo de una neurona a otra. Puede suceder que el axón de una neurona presináptica se ramifique y sus colaterales o ramas, hagan sinapsis con múltiples células postsinápticas, lo cual se conoce como “divergencia”. O puede ocurrir que un grupo grande de neuronas presinápticas lleve información a un número menor de neuronas postsinápticas, realizando un patrón de “convergencia” (19, 21).
- La plasticidad neuronal se refiere a “la capacidad que desarrollan dos neuronas que interactúan sinápticamente para cambiar la intensidad, fuerza o eficiencia de sus contactos sinápticos como resultado de su misma interacción, uso o actividad” (18). De esta forma el sistema nervioso es capaz de cambiar su actividad sináptica. La epilepsia es uno de los procesos neurológicos más importantes donde la plasticidad neuronal desempeña un papel fundamental (19, 21).
- No sólo las células postsinápticas suelen ser alteradas mediante actividad sináptica, sino que la actividad de las neuronas presinápticas también puede ser modulada. Cuando una neurona moduladora hace contacto con una neurona presináptica, el PPSE o el PPSI creado por dicha neurona moduladora, puede

alterar el potencial de acción que se desarrolla en el terminal axónico presináptico y con ello modular la liberación del neurotransmisor. Si el estímulo proviene de una neurona excitadora aumenta la liberación de neurotransmisor por la neurona presináptica y se conoce como “facilitación presináptica”. Pero si el estímulo modulador disminuye la liberación de neurotransmisor se denomina “inhibición presináptica”, la cual puede ser global (si afecta a todas las ramas del axón) o selectiva (si inhibe sólo a una rama) (21).

- Si un PPSI tiende a llevar el potencial de membrana hasta un valor más negativo y al mismo tiempo un PPSE tiende a hacerlo más positivo, ambos efectos pueden neutralizarse entre sí total o parcialmente. Es decir, puede haber una sumación simultánea de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores. Cuando en un momento determinado el grado de excitación es más alto que el de inhibición, se dice que existe un “estado excitador” en la neurona; y a la inversa, cuando la inhibición es mayor que la excitación, lo que hay es un “estado inhibitor”. Cuando el estado excitador de una neurona supera el umbral de excitación, la célula dispara de forma repetida mientras permanece así; la frecuencia de disparo puede elevarse aún más con un nuevo incremento de su estado excitador, o bien, los disparos pueden reducirse e incluso detenerse si se superpone un estado inhibitor en la neurona (20).
- Ante estímulos excitadores rápidos y repetitivos provenientes de los terminales presinápticos, la neurona postsináptica suele responder en un principio con numerosos potenciales de acción, pero luego esta respuesta va disminuyendo e incluso puede desaparecer. Este fenómeno se conoce como “fatiga sináptica” y es considerado como un mecanismo de protección del sistema nervioso ante eventos de hiperexcitabilidad, como la epilepsia. La fatiga de la transmisión sináptica sucede principalmente porque el neurotransmisor se va agotando en el terminal presináptico, además en este proceso pueden participar factores como la inactivación progresiva de los receptores postsinápticos o la hiperpolarización postsináptica mediada por canales de potasio activados por calcio (19, 20).

- En el sistema nervioso los “circuitos reverberantes u oscilatorios”, que presentan diversos grados de complejidad, son de gran importancia en procesos como la epileptogénesis. Estos circuitos se ocasionan por una retroalimentación positiva que reexcita al mismo circuito, por ejemplo, en el caso más sencillo, una neurona puede dirigir una fibra nerviosa colateral (o rama del axón) hacia sus propias dendritas o hacia su soma, a través de las cuales puede reestimularse a sí misma (20). Generalmente este circuito autoexcitador denominado “sprouting”, con conexiones axonales anormales, se genera cuando una neurona presináptica pierde algunos de sus objetivos postsinápticos debido a la muerte de neuronas postsinápticas (muchas veces durante el estado epiléptico, ya que durante el mismo hay una sobreestimulación de los receptores NMDA para glutamato provocando una gran entrada de  $Ca^{2+}$ , lo que a su vez desencadena procesos celulares que llevan a la muerte de la neurona) (23). Una vez estimulado, el circuito puede descargar repetidamente durante mucho tiempo (20).

#### **4. Dinámica vesicular**

Los terminales presinápticos contienen dos organelos importantes para el proceso de transmisión sináptica química: 1) las vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores y 2) las mitocondrias que aportan adenosín trifosfato (ATP) el cual suministra la energía demandada en el ciclo vesicular (19). Además, contienen los componentes necesarios para los procesos de endocitosis y exocitosis de las vesículas sinápticas, incluyendo transportadores de neurotransmisores y una matriz citoesquelética con proteínas de andamiaje que facilitan el ordenamiento de las vesículas (28).

Existen tres tipos de vesículas sinápticas, nombradas según su tamaño y apariencia en micrografías electrónicas: 1) “vesículas pequeñas y claras” que contienen

neurotransmisores como acetilcolina, glicina, GABA o glutamato; 2) “vesículas pequeñas de núcleo denso” que contienen catecolaminas; y 3) “vesículas grandes (o gránulos secretorios) de núcleo denso” que contienen neuropéptidos (24, 25, 29).

La mayoría de los neurotransmisores de molécula pequeña se empaquetan en vesículas sinápticas de centro claro, que tienen un diámetro alrededor de 40 a 60 nm. En cambio, los neuropéptidos suelen empaquetarse en vesículas grandes de centro denso, que miden de 90 a 250 nm de diámetro (29).

La función principal de las vesículas sinápticas es el almacenamiento y la liberación de sustancias transmisoras. En cada botón terminal presináptico hay cientos de vesículas sinápticas que contienen en su interior miles de moléculas de un neurotransmisor (30).

Cuando ocurre una despolarización de la membrana celular del terminal presináptico, debido al desarrollo de un potencial de acción, los canales de calcio dependientes de voltaje se abren y fluyen iones  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el interior, lo cual provoca la exocitosis de neurotransmisor hacia la hendidura sináptica. Una vez cumplida su función, muchas de las vesículas se reciclan para volver a ser llenadas con neurotransmisor y empezar un nuevo ciclo (28).

El ciclo vesicular puede entenderse, según Perissinotti (28), como “un conjunto de eventos celulares que involucran la generación, movilización, maduración, fusión y recuperación de vesículas dentro de la célula”. Todos estos procesos, que requieren energía proveniente de ATP, son fundamentales en la transmisión sináptica (21, 25).

#### **4.1 Liberación de neurotransmisores**

La exocitosis en las neuronas es un proceso calcio dependiente en el que se fusionan las vesículas sinápticas con la membrana plasmática del botón terminal, lo cual permite la liberación de neurotransmisores al espacio extracelular (31).

Existen dos tipos de exocitosis: la constitutiva y la regulada. La exocitosis constitutiva opera de manera continua en todas las células eucariotas, incorporando material lipídico o proteico en la membrana plasmática y secretando diferentes sustancias al medio extracelular sin tener función sináptica. La exocitosis regulada, presente en células secretoras y en neuronas, permite la liberación de diferentes sustancias almacenadas en vesículas hacia el espacio extracelular en respuesta a un estímulo específico (31).

Cuando un potencial de acción despolariza la membrana del terminal presináptico, los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) permiten el ingreso de calcio al citosol. Los CCDV se localizan en las “zonas activas” del terminal presináptico, cerca de las vesículas almacenadas y de los puntos de liberación. Cuando se abren estos canales se crea en la zona activa una pequeña área de alta concentración de calcio (denominada microdominio); dicha concentración se mantiene elevada durante menos de un milisegundo. El tiempo que pasa desde que ingresa calcio al interior neuronal hasta la fusión de la vesícula es de unos 0.2 milisegundos (o bien, 200  $\mu$ s) (19, 32).

Las vesículas que contienen neuropéptidos pueden liberar su contenido desde varias partes del terminal presináptico. Sin embargo, las vesículas con neurotransmisores de molécula pequeña sólo pueden fusionarse con la membrana celular en lugares específicos cerca de la hendidura sináptica, es decir, en las zonas activas (25).

Generalmente se libera una cantidad mucho menor de neuropéptidos que de neurotransmisores de molécula pequeña. Sin embargo, los neuropéptidos poseen una potencia 1,000 veces mayor (o más) que los neurotransmisores de molécula pequeña, tal como Guyton (20) afirma. Además, las acciones de los neuropéptidos suelen ser mucho más duraderas, como el cierre prolongado de los canales de  $Ca^{2+}$ , cambios persistentes en la maquinaria metabólica de la célula, activación o desactivación de genes específicos dentro del núcleo celular, o alteraciones a largo plazo en la cantidad de receptores excitadores o inhibidores; estos efectos pueden durar días, meses o quizá años (20).

Una vez que el calcio ingresa al espacio intracelular, se une a una proteína reguladora denominada calmodulina. El complejo formado (calcio-calmodulina) regula la actividad de varias enzimas, incluyendo a la CAM quinasa II (calcio-calmodulina quinasa II o CaMKII) que es una proteincinasa de presencia universal en las sinapsis del sistema nervioso central y constituye el 1% del total de las proteínas del cerebro. Esta enzima a su vez activa diversas proteínas, como la sintetasa de óxido nítrico (NOS). La CaMKII tiene un papel importante en el control de los mecanismos de liberación de los neurotransmisores, pues fosforila a la sinapsina. La sinapsina mantiene a las vesículas sinápticas ancladas al citoesqueleto y al ser fosforilada libera dichas vesículas permitiendo que puedan migrar hacia las zonas activas. Tanto la calmodulina como la CaMKII pueden autofosforilarse, permaneciendo activas aunque desaparezca la señal inicial de calcio; esto permite que se puedan coordinar una gran variedad de funciones, tanto en la excitabilidad de la membrana, como en el metabolismo neuronal (32).

Para ser capaz de fusionarse con la membrana plasmática en la zona activa y liberar su neurotransmisor, la vesícula debe almacenarse antes en esa zona y sufrir un proceso de programación (32). Las vesículas que provienen del endosoma, del transporte axonal o del reciclaje vesicular pasan a un compartimiento de reserva en el terminal axónico; en esta etapa las vesículas se cargan con neurotransmisor mediante la acción de transportadores específicos. Las vesículas maduras se mantienen en el compartimiento de reserva mediante la acción de anclaje entre sinapsina y actina/espectrina, entre otras proteínas; este anclaje puede romperse mediante la acción de la CaMKII, permitiendo así la movilización de las vesículas hacia un nuevo compartimiento localizado a nivel de la zona activa de la membrana, denominado compartimiento proximal. El grupo de vesículas ya activadas constituye el compartimiento listo para liberar (RRP por sus siglas en inglés: ready-releasable-pool) (31).

Alrededor de 25 proteínas pueden participar en el ensamblaje, la programación y la fusión de vesículas sinápticas. Algunas de estas proteínas son citosólicas, mientras que otras son proteínas de la membrana de la vesícula o de la membrana

plasmática del botón presináptico (figura 14). Las funciones de la mayoría de estas proteínas no se conocen completamente, sin embargo, el conocimiento de los detalles moleculares de la liberación de neurotransmisores se ha incrementado en gran medida en los últimos años (32).

La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular involucra la acción de varias proteínas (24), como se esquematiza en la figura 15. Las familias proteicas principales en este proceso son: 1) Rabs, que ayudan a las vesículas a fijarse a la membrana y, 2) SNARE (por sus siglas en inglés: SNAP receptors), que facilitan la fusión de la membrana (21).

Las proteínas SNARE que participan son:

- v-SNARE (en la membrana de la vesícula): sinaptobrevina
- t-SNARE (en la membrana plasmática presináptica): sintaxina y SNAP-25

La v-SNARE (sinaptobrevina), también conocida como VAMP, se enlaza mediante interacciones de tipo cremallera con las t-SNARE (sintaxina y SNAP-25) aproximando la membrana de la vesícula y la membrana celular antes de la fusión. El  $\text{Ca}^{2+}$  es fundamental para la activación de la fusión de membranas, sin embargo, ninguna de las proteínas antes mencionadas se une a calcio. La sinaptotagmina, presente en la membrana vesicular, es la proteína que funciona como sensor de  $\text{Ca}^{2+}$  para iniciar la fijación y fusión de las vesículas sinápticas (24, 32).

Cuando la sinaptotagmina es activada por  $\text{Ca}^{2+}$  sufre un cambio conformacional y modula a la sintaxina haciendo más eficiente la exocitosis. La sintaxina se encuentra inactivada por Munc18 (o rbSec1), que al traslocarse permite que la sintaxina se active (31, 32). La proteína Rab3 es una GTPasa que regula el complejo multiproteico participante en el proceso de fusión vesicular (24, 25).

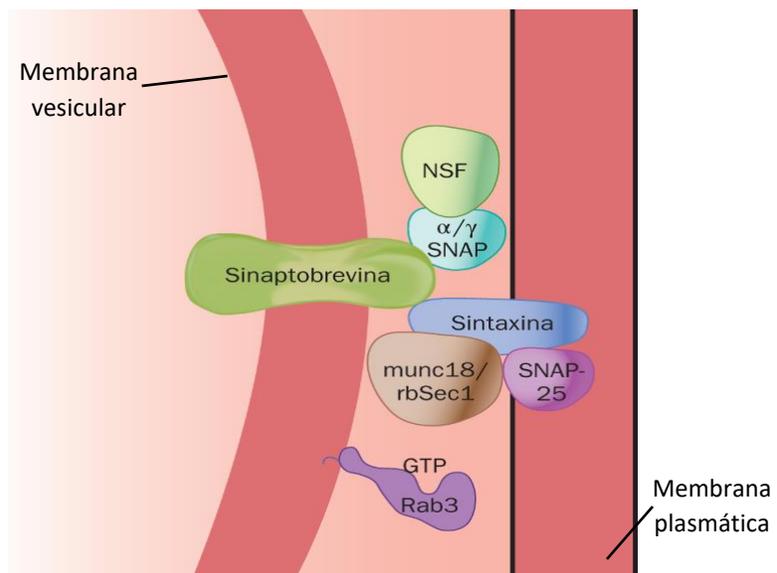
Además, cuando la vesícula sináptica se encuentra “atracada” en la zona activa con las proteínas del complejo SNARE ya unidas, una proteína citosólica llamada complexina se une a dicho complejo para evitar una fusión espontánea. Al activarse la sinaptotagmina (por su unión a  $\text{Ca}^{2+}$ ) desplaza a la complexina y da inicio al

proceso de apertura del poro de fusión a través del cual se libera el neurotransmisor (20, 24).

La fusión de la vesícula con la membrana celular durante la exocitosis puede ser total, en la cual la membrana vesicular se convierte en parte de la membrana celular hasta su posterior recuperación por endocitosis (21). O bien, puede ocurrir una fusión parcial y transitoria, lo que se conoce como “*kiss and run*” (besar y correr) o hemifusión; en esta modalidad sólo hay una expulsión parcial del contenido de la vesícula sináptica hacia el espacio extracelular y la membrana vesicular no llega a incorporarse a la membrana plasmática (31).

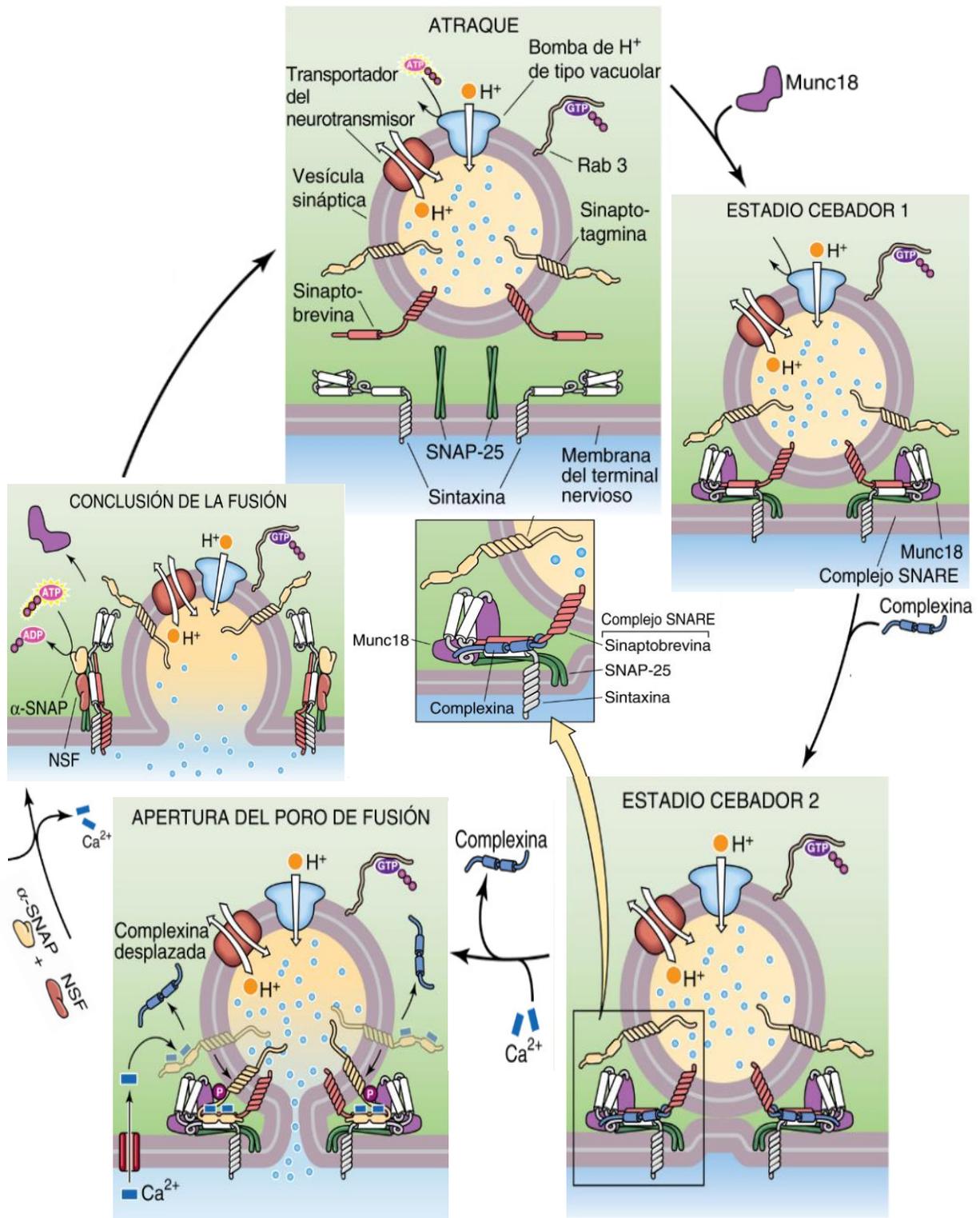
Para que concluya la fusión de las membranas es fundamental que se disocie el complejo SNARE mediante su unión a la proteína  $\alpha$ -SNAP, la cual promueve la unión de la ATPasa NSF (por sus siglas en inglés: factor sensible a la N-etilmaleimida) que hidroliza ATP; también es necesaria la disociación del complejo Rab-GTP. La sinaptobrevina se recicla con la endocitosis de la membrana vesicular, mientras que la sintaxina y la SNAP-25 permanecen disponibles en el terminal presináptico para una siguiente fusión vesicular (24, 31).

**Figura 14. Principales proteínas que interactúan para producir el acoplamiento y la fusión de vesículas en las terminaciones nerviosas.**



Modificada de Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Ganong Fisiología Médica. 26th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2020.

**Figura 15. Modelo de fusión y exocitosis de las vesículas sinápticas.**



Tomada de Boron W, Boulpaep E. Fisiología médica. 3th ed. España: Elsevier; 2017.

## 4.2 Reciclaje de vesículas sinápticas

Después de que la vesícula sináptica se fusiona con la membrana plasmática y se libera su contenido, es recuperada por endocitosis. Una vez internalizada, la vesícula es preparada para poder empezar otro ciclo en algunos segundos (31).

El proceso de endocitosis durante el reciclaje vesicular es importante debido a que mantiene constante la población de vesículas sinápticas y además, evita que el área de la superficie de la membrana plasmática crezca sin control con cada vesícula que se fusiona a ella en cada oleada de transmisión sináptica (33).

En los terminales nerviosos inhibitorios el reciclaje de vesículas sinápticas es aproximadamente 1.8 veces más lento que en los terminales nerviosos excitadores, esto provoca que durante la actividad eléctrica repetitiva la eficacia de la transmisión sináptica inhibitoria se vea reducida (6).

Las vesículas que liberan neurotransmisores de molécula pequeña se reciclan continuamente utilizándose una y otra vez, ya que su membrana conserva las proteínas enzimáticas y de transporte necesarias para sintetizar o concentrar los neurotransmisores nuevamente en su interior. En cuanto a las vesículas que liberan neuropéptidos, sufren autólisis después de verter su contenido y ya no se reutilizan (20).

El reciclaje puede ocurrir por múltiples vías paralelas (figura 16); se piensa que coexisten tres modos básicos de recuperación de las vesículas sinápticas (28, 29):

1. Endocitosis mediada por clatrina.
2. Endocitosis tipo "bulk".
3. Endocitosis local en los procesos llamados "kiss and run" (besar y correr) y "kiss and stay" (besar y quedarse).

La endocitosis mediada por clatrina es la vía endocítica que habitualmente se encuentra en la mayoría las células y es llevada a cabo en las regiones de la membrana celular conocidas como fositas con cubierta (21). A través de una serie de interacciones proteicas, una cubierta de clatrina reconoce componentes

vesiculares dentro de la membrana plasmática y forma una invaginación que luego es cortada por una proteína llamada dinamina, formando una vesícula recubierta de clatrina. Después de esto, las moléculas de clatrina son liberadas hacia la membrana para volver a utilizarse. Luego de la pérdida de la cubierta de clatrina, la vesícula puede madurar directamente y ser competente para una nueva fusión, adquiriendo las proteínas de membrana correctas y siendo rellena con el neurotransmisor correspondiente. En ocasiones puede existir un paso adicional a través de estructuras, llamadas endosomas, con las cuales la vesícula se fusiona; después de que una vesícula sináptica brota del endosoma se llena con el neurotransmisor comenzando un nuevo ciclo. Este tipo de endocitosis contribuye al reciclado vesicular, aunque se cree que es ineficiente debido a que el tiempo de recuperación de la vesícula es más lento que en las demás vías, pudiendo ir desde 10 segundos hasta varios minutos (25, 28, 33).

La endocitosis denominada tipo “bulk” es otro mecanismo de recuperación de la membrana vesicular en procesos de fusión completa. Se ha descrito en modelos experimentales utilizando células bipolares de la retina y en la unión neuromuscular. Esta vía endocítica se ha interpretado como un mecanismo de emergencia que se activa en respuesta a situaciones que provocan exocitosis masivas, para evitar el agrandamiento desmedido de la superficie celular. Este proceso es independiente de clatrina, pero depende de la polimerización del citoesqueleto de actina y está regulado por  $Ca^{2+}$  y fosfoinosítidos. Durante su activación se producen grandes invaginaciones de la membrana con la consecuente generación de organelos de gran tamaño ( $0,7 \mu m$  o  $700 nm$ ) denominados cisternas, que luego dan origen muy lentamente a las vesículas sinápticas (28).

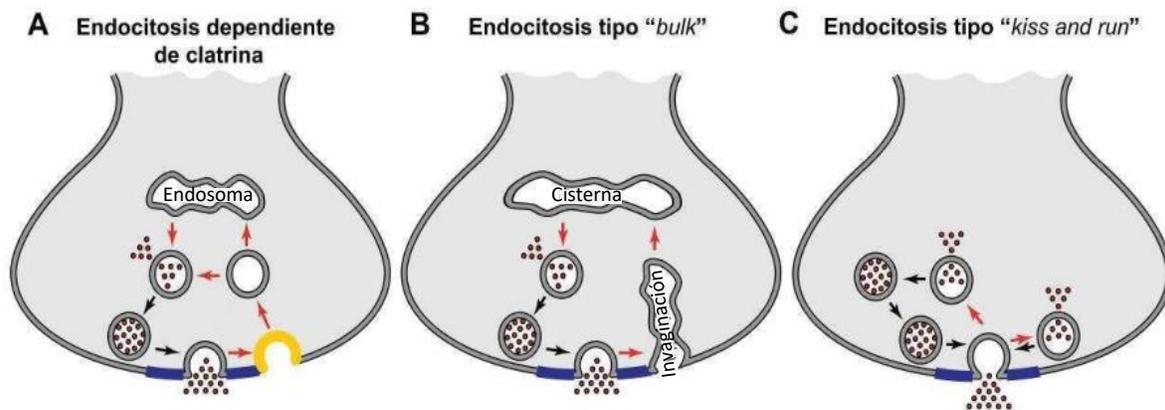
El tipo de exocitosis-endocitosis denominado “kiss and run” es un evento mucho más rápido que la endocitosis mediada por clatrina, con una duración de 0.1 a 2 segundos. Durante este proceso de fusión transitoria la vesícula sináptica forma un poro de fusión en la zona activa liberando de manera parcial su contenido, y en este caso, no existe una fusión completa de la membrana vesicular con la membrana celular. Posteriormente, la vesícula se desprende y vuelve a sellarse, de manera

que la membrana vesicular retiene su identidad molecular. Por último, su contenido es repuesto quedando lista para ser usada de nuevo (33). La vesícula sináptica puede permanecer en la zona activa para su reutilización subsiguiente, es decir, hay una apertura repetitiva del poro de fusión mientras que la vesícula permanece anclada en la zona activa (“kiss and stay”), o puede abandonar la zona activa y permanecer en el compartimiento de reserva de las vesículas sinápticas (“kiss and run”). La sinaptobrevina, una de las proteínas que integran el complejo SNARE, parece ser esencial durante el reciclado rápido de las vesículas sinápticas, pudiendo estar involucrada en esta vía de endocitosis (28).

El llenado local de las vesículas con neurotransmisores se realiza mediante transportadores que se encuentran en la membrana vesicular, estas proteínas transportadoras pertenecen a tres familias: SLC18 (con miembros específicos para monoaminas y ACh), SLC17 (para glutamato) y SLC32 (para GABA y glicina) (24). Estos transportadores utilizan el gradiente electroquímico generado por el bombeo de H<sup>+</sup> (mediante una H-ATPasa que genera acidificación del lumen vesicular), intercambiando iones hidrógeno por moléculas de neurotransmisor (24, 25, 28).

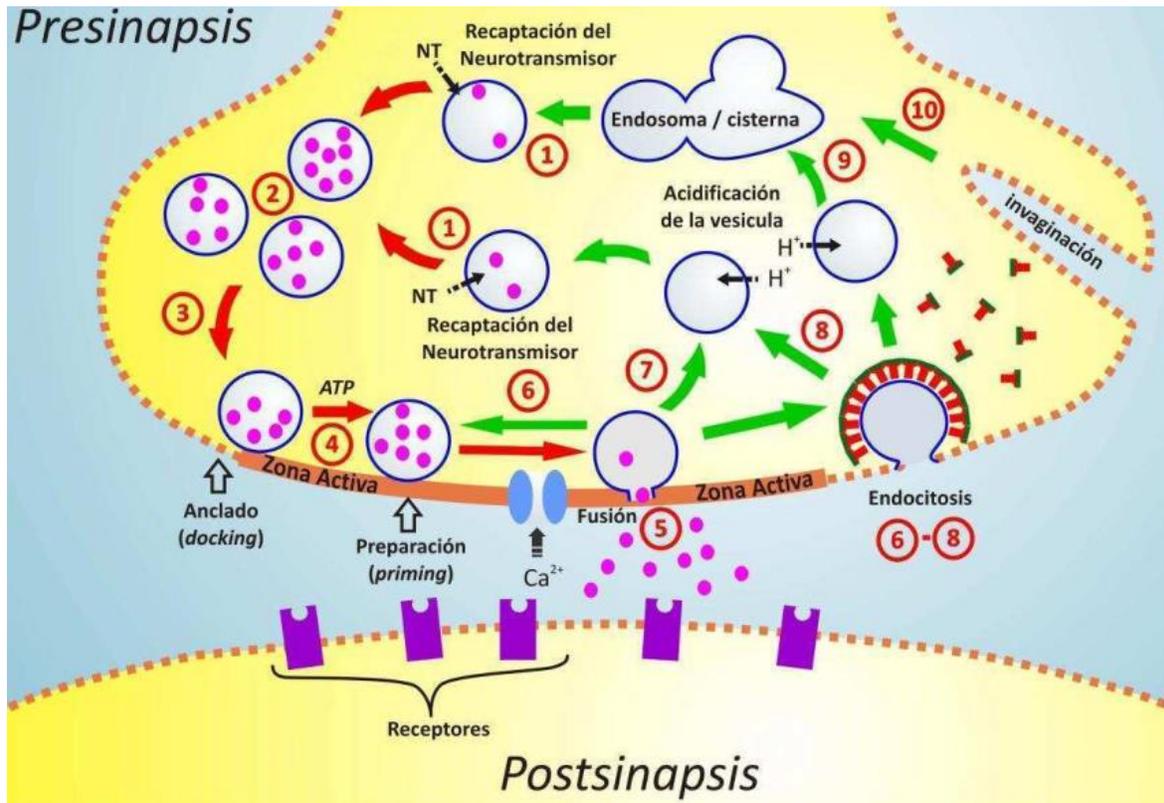
En conclusión, el ciclo del tráfico vesicular dentro del terminal presináptico puede ser dividido en pasos secuenciales como se muestra en la figura 17.

**Figura 16. Tipos de endocitosis en el reciclaje vesicular.**



Tomada de Perissinotti PP. Caracterización y modulación del reciclado vesicular en placa neuromuscular de ratón [Tesis doctoral electrónica]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2010 [Consultado 15 Mar 2021]. Disponible en: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis\\_n4704\\_Perissinotti.pdf](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4704_Perissinotti.pdf)

Figura 17. Ciclo de las vesículas sinápticas.



1. Vesículas sinápticas con neurotransmisor
2. Vesículas agrupadas enfrente de las zonas activas
3. Vesículas ancladas en las zonas activas
4. Vesículas preparadas para fusionarse
5. El  $Ca^{2+}$  desencadena la fusión de membranas y la liberación del neurotransmisor

6. Endocitosis y reciclaje a través de tres vías alternativas
7. Vía de "kiss and stay" o "kiss and run"
8. Endocitosis mediada por clatrina
9. Intermediarios endosomales
10. Endocitosis tipo "bulk"

Modificada de Perissinotti PP. Caracterización y modulación del reciclado vesicular en placa neuromuscular de ratón [Tesis doctoral electrónica]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2010 [Consultado 15 Mar 2021]. Disponible en: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis\\_n4704\\_Perissinotti.pdf](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4704_Perissinotti.pdf)

## 5. Proteína de vesícula sináptica 2

La proteína de vesícula sináptica 2 (SV2), reportada por primera vez en 1985 por Buckley y Kelly (34), es una glicoproteína presente en la membrana de las vesículas sinápticas, de la cual se han identificado tres isoformas: SV2A, SV2B y SV2C. Las tres isoformas comparten alrededor del 60% de su secuencia estructural y cada una es codificada por un gen específico (35, 36).

El papel de la proteína SV2 aún no ha sido del todo esclarecido, pero se sabe que es necesaria para el correcto funcionamiento del SNC y que participa en procesos de secreción celular, como la exocitosis de neurotransmisores, regulada por calcio (35, 36).

También se ha comprobado que las alteraciones en la expresión de SV2 se relacionan con la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como epilepsia, atrofia muscular espinal, Alzheimer, Parkinson y Huntington (36).

La identificación de SV2 se realizó mediante anticuerpos monoclonales contra vesículas sinápticas colinérgicas purificadas del órgano eléctrico de la raya eléctrica (*Discopyge ommata*). Se observó que estos anticuerpos se unieron a las vesículas sinápticas en todas las células neuronales y endocrinas estudiadas (como células del hipocampo y células cromafines de la médula adrenal) (34); a la proteína que contiene el epítipo al cual se unen estos anticuerpos, se le ha dado el nombre de “proteína de vesícula sináptica 2”. Estos anticuerpos monoclonales reconocen a las tres isoformas de SV2 (36).

Ciruelas y colaboradores (36), mencionan que hasta el momento no hay información sobre homólogos de la proteína SV2 en invertebrados, por lo tanto, se considera cautelosamente una proteína exclusiva de vertebrados.

Se trata de una proteína con peso molecular de 73 KDa, formada por 742 aminoácidos distribuidos en 12 dominios transmembranales que consisten en  $\alpha$ -hélices (34-36). Entre los dominios 7 y 8 transmembranales se encuentra un dominio intraluminal grande, el cual presenta tres sitios de glicosilación. Las tres isoformas

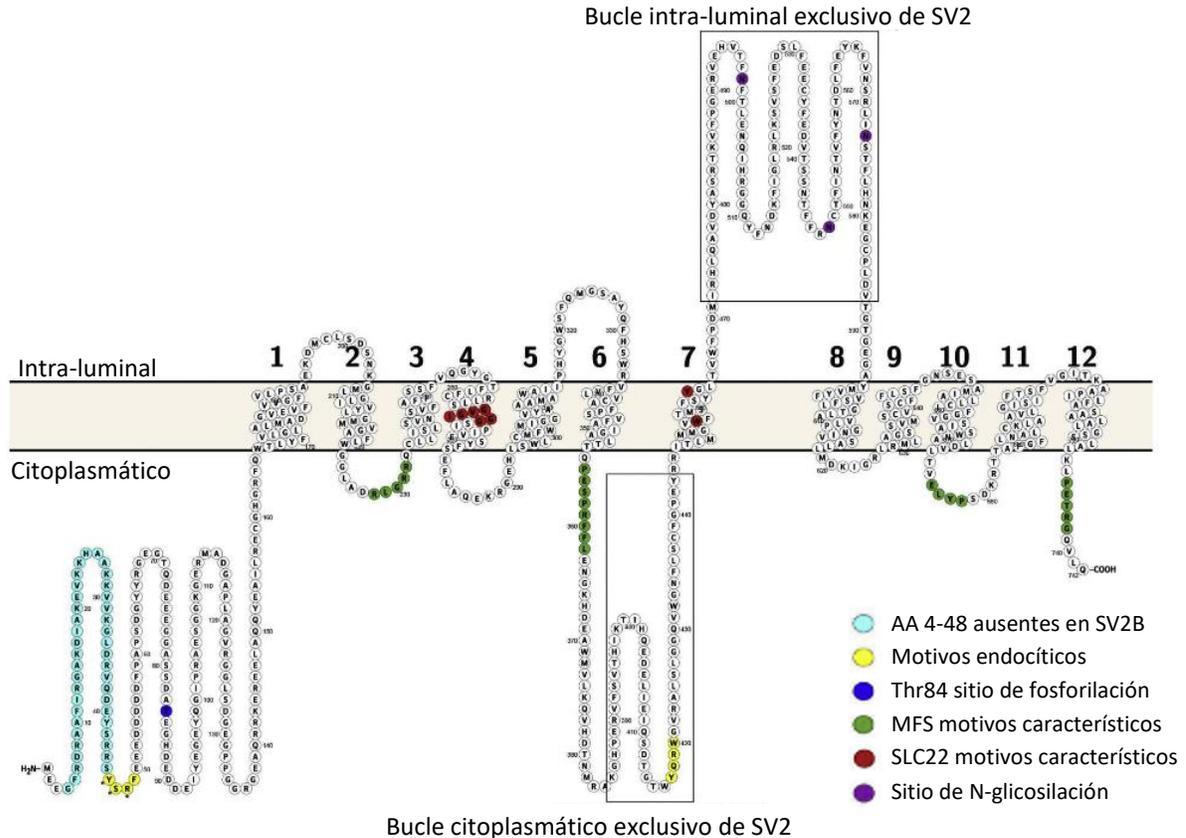
tienen una terminal amino extensa del lado citoplasmático, aunque en particular la terminal amino de SV2B es más corta que la de SV2A y SV2C, ya que carece de los aminoácidos 4 al 48 (presentes en las otras dos isoformas). La región terminal amino en SV2A es el sitio de unión para la sinaptotagmina y contiene un motivo de endocitosis a base de tirosina (el cual se comparte con SV2C); un segundo motivo de endocitosis en SV2A (compartido con SV2B) se encuentra en el bucle citoplasmático ubicado entre los dominios 6 y 7 (36).

Se ha identificado que SV2 existe en dos conformaciones estructurales importantes, en una conformación presenta una abertura similar a un poro dirigido hacia el citoplasma y en otra conformación presenta una abertura similar a una hendidura (en forma de "V") frente al espacio intravesicular (37). Además, SV2 se encuentra relacionada estructuralmente con la superfamilia de facilitadores principales (MFS) que funcionan como transportadores de membrana, por lo tanto, se sugirió que podría tener una función de transportador. Sin embargo, hasta ahora no se ha comprobado ninguna actividad de transporte en la proteína SV2 (36). La similitud estructural con las proteínas MFS ha permitido elaborar un modelo de la proteína SV2 (figura 18), ya que aún no se ha observado con técnicas de alta resolución (35).

En todas las sinapsis químicas existe una o más isoformas de SV2. En casi todas las neuronas se expresa SV2A y esta isoforma es la única presente en neuronas GABAérgicas; SV2B se expresa principalmente en las neuronas glutamatérgicas y, SV2C es la principal isoforma en neuronas dopaminérgicas (36).

La asociación de algunas isoformas de SV2 con ciertas enfermedades (SV2A con epilepsia, SV2A y SV2B con Alzheimer, SV2B con atrofia muscular espinal, SV2C con Parkinson y con Huntington) refleja que en distintas neuronas existe una diferencia en la expresión de estas proteínas y no indica necesariamente una diferencia en la función de cada isoforma. Se necesita mayor investigación para determinar si existen diferencias funcionales entre ellas que contribuyan directamente al desarrollo de cada enfermedad (36).

**Figura 18. Estructura de la proteína de vesícula sináptica 2A.**



Modificada de Ciruelas K, Marcotulli D, Bajjalieh SM. Synaptic vesicle protein 2: A multi-faceted regulator of secretion. *Semin Cell Dev Biol* [Internet] 2019 [Consultado 1 Abr 2021]; 95:130–141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754320/>

Los niveles de expresión de la proteína SV2 influyen en gran medida en la función sináptica, pues tanto la disminución como el exceso de dicha proteína causan alteraciones en la transmisión sináptica (36).

La ausencia de SV2 provoca disminución en la transmisión sináptica, ya que se reduce el número de vesículas competentes para la liberación de neurotransmisor, es decir, hay reducción del “compartimiento de vesículas listo para liberar” (38). Sin embargo, la carencia de SV2 no altera el número de vesículas atrapadas en la zona activa del terminal presináptico, con lo que se descarta que la presencia de SV2 sea un requisito para el reclutamiento de vesículas o para su retención en la membrana plasmática; y tampoco es necesaria para el llenado adecuado de las vesículas con

sus neurotransmisores. Por lo tanto, se propone que la función de la proteína SV2 es facilitar que las vesículas ya acopladas en la membrana plasmática progresen hacia un estado competente de liberación (36).

Se infiere entonces, que SV2 no es necesaria para la biogénesis vesicular ni es una proteína estructural esencial, de forma que no se considera como un componente de la maquinaria básica del ciclo vesicular. Así que, las alteraciones en la proteína SV2 no modifican la morfología ni el número de las vesículas sinápticas, pero sí repercuten en la liberación de neurotransmisores regulada por calcio (36).

Se ha propuesto que SV2 realiza múltiples funciones en las terminales presinápticas. Una de las acciones más relevantes que ha sido demostrada, es su unión con la sinaptotagmina (proteína que actúa como sensor de calcio durante la fusión vesicular). Las tres isoformas de SV2 se unen con la sinaptotagmina a nivel de su terminal amino y esta unión es inhibida por calcio (39). Al entrar iones  $Ca^{2+}$  al terminal presináptico se separa SV2 de la sinaptotagmina, lo que le permite a esta última cumplir su función en la fusión vesicular, acoplándose al complejo SNARE y suscitando una correcta liberación de neurotransmisores. SV2 también actúa como proteína adaptadora especializada, necesaria en la recuperación de sinaptotagmina durante la endocitosis vesicular. Por lo tanto, la expresión de SV2 está involucrada en la regulación de los niveles de sinaptotagmina (al participar en su reciclaje) y en la modulación de su función. Si disminuye la expresión de SV2, disminuye la cantidad de sinaptotagmina y se reduce la liberación de neurotransmisores como resultado del desarrollo de potenciales de acción (36).

Otra función planteada para SV2 es que mediante su terminal amino y el bucle citoplasmático (ambas partes presentes en el lado citoplasmático) puede unirse a nucleótidos de adenina y actuar como amortiguador de NAD, siendo NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) un cofactor esencial en la producción de ATP (40). El ciclo de las vesículas sinápticas es un proceso que requiere de mucha energía, así que la regulación de la producción de ATP es una manera en la que SV2 puede verse implicada en la modulación de la función sináptica (36).

Se cree que la proteína SV2 mantiene relación con el calcio intracitoplasmático en los terminales presinápticos; pues se ha encontrado que en las neuronas bipolares de la retina carentes de SV2B (principal isoforma expresada en estas células) aumentan los niveles de calcio. Sin embargo, aún no se establece con exactitud la relación entre SV2 y el mecanismo al que se deben los cambios del nivel de calcio intracelular (36).

Se ha propuesto que el bucle intravesicular de la proteína SV2 localizado entre los dominios 7 y 8, el cual presenta sitios de glucosilación y está enriquecido con residuos de sulfato de queratano, podría conformar una matriz de gel dentro de la vesícula sináptica capaz de regular la liberación de neurotransmisores (41). Pero hasta ahora, no se ha obtenido la evidencia que respalde esta teoría (36).

Por otra parte, como funciones interesantes de SV2 ajenas a la fisiopatología o tratamiento de la epilepsia, se encuentran su unión a las neurotoxinas botulínica y tetánica, su uso como ligando para PET (tomografía por emisión de positrones) y su aplicación como biomarcador para identificar cáncer metastásico de origen neuroendocrino (36).

Las neurotoxinas tetánica y botulínica son proteínas bacterianas secretadas por clostridios; existen siete serotipos de neurotoxina botulínica (BoNT) identificados con las letras A, B, C, D, E, F y G. La proteína SV2 es el receptor proteico de BoNT A, E, D y de la neurotoxina tetánica (42, 43). Aunque todas las isoformas de SV2 se unen con BoNT/A, esta toxina tiene mayor afinidad por SV2C (isoforma predominante en uniones neuromusculares). El sitio de unión a dichas toxinas se encuentra en el gran dominio intraluminal de SV2, el cual se expone al espacio extracelular durante la exocitosis vesicular, cuando hay fusión de membranas (36).

Como herramienta diagnóstica, la distribución generalizada de la isoforma SV2A en el SNC proporciona la oportunidad de desarrollar ligandos útiles en la toma de imágenes de PET. Con esto es posible monitorear la densidad sináptica durante enfermedades neurológicas en pacientes vivos, considerando que una característica distintiva de muchos trastornos neurodegenerativos es la pérdida de

sinapsis (36). El primer ligando PET desarrollado para SV2A fue  $^{18}\text{F}$ -UCB-H; posteriormente se desarrollaron los compuestos  $^{11}\text{C}$ -UCB-J y  $^{11}\text{C}$ -UCB-A (44).

Debido a que la proteína SV2 se expresa exclusivamente en células neuronales y endocrinas con secreción regulada por calcio, puede utilizarse como un marcador preciso para reconocer neoplasias neuroendocrinas (36). Los anticuerpos monoclonales que originalmente permitieron identificar a la proteína SV2 (anticuerpos anti-SV2) se han encontrado útiles para detectar metástasis de origen neuroendocrino, siendo inmunorreactivas algunas células del tracto gastrointestinal, páncreas, tiroides, paratiroides y médula adrenal (45).

## 5.1 SV2A

La proteína SV2A (isoforma de SV2 más ampliamente expresada en neuronas) desempeña un papel importante en la modulación de la excitabilidad del SNC. Para evitar la alteración de la excitabilidad asociada a la epilepsia, es necesario un control preciso de la expresión del gen que codifica esta proteína (36).

Se han reportado ciertas mutaciones en SV2A que se asocian con el desarrollo de crisis epilépticas (36). En los seres humanos la mutación homocigótica con cambio de sentido (*missense*) de arginina a glutamina en la posición 383 (R383Q) en el exón 5 del gen SV2A, de herencia recesiva y expresada en el bucle citoplasmático de la proteína, se ha relacionado a epilepsia farmacorresistente, microcefalia y retraso del desarrollo y del crecimiento (46).

Por otra parte, la mutación *missense* en L174Q del gen SV2A en ratas, ubicado en el dominio 1 de la proteína, reduce la neurotransmisión GABAérgica en el hipocampo aumentando la susceptibilidad al desarrollo de crisis epilépticas, según el estudio de investigación de Tokudome y colaboradores (47). En este estudio se obtuvo, mediante técnicas de mutagénesis, un modelo de rata Wistar que porta dicha mutación. Se mostró que la susceptibilidad a presentar crisis epilépticas generalizadas inducidas con pentilentetrazol y crisis epilépticas focales mediante

estimulación de alta frecuencia de la amígdala (60 Hz con duración de 1 ms, por 1 minuto), fue mucho mayor en las ratas que portaban la mutación que en las del grupo control (ratas F344). Se evaluó el hipocampo de los animales y pudo apreciarse que la liberación de GABA inducida por despolarización se redujo más significativamente en las ratas con la mutación L174Q que en las F344, mientras que la liberación de glutamato inducida por despolarización permaneció inalterada en ambos grupos. Además, se evaluaron los cambios en la expresión de ciertas proteínas moduladoras de exocitosis, identificando que la expresión de sinaptotagmina disminuyó considerablemente en las ratas con la mutación L174Q; por lo cual se infiere que la mutación estudiada en esta investigación regula específicamente la expresión de sinaptotagmina, proteína estrechamente relacionada con SV2A.

Como parte de otro estudio, Crowder y colaboradores (48) utilizando ratones homocigóticos para la interrupción del gen SV2A (knockout) observaron que al nacimiento estos animales no mostraron ninguna diferencia en la morfología cerebral o en el número de sinapsis en comparación con los ratones que si expresan SV2A, sin embargo, presentaron retraso en el crecimiento y desarrollaron crisis epilépticas a los nueve días de vida, además de que todos los ratones sin el gen SV2A murieron a las tres semanas de edad. En el mismo estudio se observó que los ratones con una pérdida parcial del gen SV2A tuvieron propensión a presentar crisis epilépticas con una frecuencia elevada. Asimismo, estos ratones (heterocigóticos a la interrupción del gen SV2A) exhibieron una mayor susceptibilidad a presentar crisis epilépticas inducidas que los ratones con expresión normal de SV2A. En esta investigación se demostró que se requiere de SV2A para la neurotransmisión normal y que en ausencia de esta proteína la transmisión GABAérgica dependiente del potencial de acción es aberrante.

Así mismo, se ha visto que la expresión de la proteína SV2A se encuentra reducida en el tejido cerebral obtenido de pacientes epilépticos y en ratas con actividad epileptogénica, lo que sugiere que la disminución de SV2A contribuye a la progresión de la epilepsia (35).

Es importante mencionar que en las neuronas GABAérgicas la expresión de SV2A es mayor que en las neuronas glutamatérgicas; y debido a que en las neuronas GABAérgicas la tasa de endocitosis de vesículas sinápticas es 75% más lenta que en las glutamatérgicas, se ha asociado una mayor expresión de SV2A a una menor velocidad de la endocitosis vesicular (6).

Al ser SV2A la única isoforma expresada en neuronas GABAérgicas y, ya que tiene la función de coordinar la fusión vesicular mediada por sinaptotagmina, su alteración afecta el equilibrio en la excitabilidad neuronal favoreciendo el desarrollo de la epilepsia. Así que, cuando existe una carencia de la proteína SV2A predomina la actividad excitatoria sobre la inhibitoria, debido a que la liberación de neurotransmisor por parte de las neuronas glutamatérgicas no presenta alteración, mientras que la inhibición GABAérgica se encuentra limitada por la deficiencia de SV2A (disminuyendo la liberación de GABA) (2, 36).

En contraste con el hecho de que se ha vinculado la disminución de SV2A a la generación de epilepsia, se ha llegado a identificar un aumento en la expresión de SV2A en el hipocampo (estructura que es particularmente epileptogénica) de ratones en los que se induce experimentalmente el desarrollo de crisis epilépticas. Los resultados de este estudio sugieren que “la mayor expresión de SV2A podría ser un mecanismo compensador para activar la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica” (49). Sin embargo, aún no está claro si el aumento en la expresión de la proteína SV2A puede aumentar o disminuir la neurotransmisión GABAérgica; y no se ha esclarecido si el aumento de SV2A brinda protección contra la hiperexcitabilidad o contribuye a ella (36).

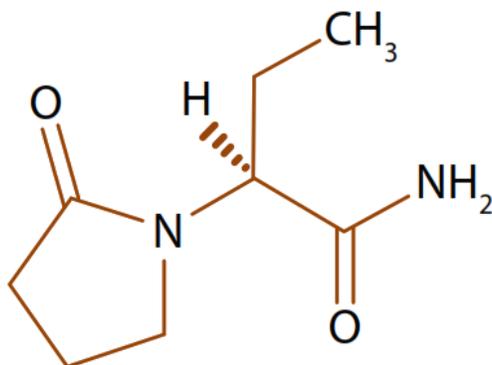
## 5.2 Levetiracetam

La proteína SV2 representa un objetivo prometedor en el tratamiento de las enfermedades cerebrales causadas por actividad anormal de las redes neuronales. Hasta ahora la isoforma SV2A es la única proteína de vesículas sinápticas identificada como un blanco terapéutico viable en el tratamiento de la epilepsia. Sin duda, una de las características más relevantes de SV2A y por lo cual ha sido objeto de importantes investigaciones, es que presenta un sitio de unión para ciertos fármacos antiepilépticos (36).

Levetiracetam (*S*- $\alpha$ -etil-2-oxo-1-acetamida de pirrolidina), es un fármaco antiepiléptico de segunda generación cuyo objetivo molecular es la proteína SV2A (17). Es un (*S*)-enantiómero del etiracetam y pertenece a la familia de los racetams (50).

Los racetams son moléculas estructuralmente similares al piracetam pues comparten un anillo de oxopirrolidina de cinco carbonos (51); el piracetam es un fármaco nootrópico (estimulante de la memoria y potenciador cognitivo) (17, 51). La molécula de levetiracetam (figura 19) con fórmula  $C_8H_{14}N_2O_2$ , tiene un peso molecular de 170.21 Da y es altamente soluble en agua (17, 52).

**Figura 19. Molécula de levetiracetam.**



Tomada de Targas E, Contreras G, Ríos L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. [Libro electrónico] São Paulo: Leitura Médica Ltda; 2014. [Consultado 26 Mar de 2021] Disponible en: [https://www.ilae.org/files/dmfile/Tratamiento\\_Farmacologico-ALADE.pdf](https://www.ilae.org/files/dmfile/Tratamiento_Farmacologico-ALADE.pdf)

La proteína SV2A fue identificada como el sitio de unión del levetiracetam (LEV) en el año 2004 (53) y no se ha observado que este fármaco pueda unirse a las isoformas SV2B y SV2C (54). Debido a que SV2A es la isoforma más ampliamente expresada en el sistema nervioso central, se cree que LEV afecta a toda neurotransmisión; sin embargo, se ha observado que produce un aumento selectivo en la transmisión inhibitoria GABAérgica (lo cual se asocia a que SV2A es la única isoforma de SV2 que expresan las neuronas GABAérgicas). Por esta razón, Ciruelas y colaboradores (36) plantean que “determinar si los fármacos dirigidos a SV2A producen efectos más pronunciados sobre la neurotransmisión inhibitoria que sobre la excitatoria en los circuitos neuronales alterados, puede aportar información crucial en la mejora de terapias dirigidas a SV2”.

También se ha propuesto que los efectos del levetiracetam podrían manifestarse sólo en condiciones de hiperexcitabilidad o hipersincronización (36). Ya que no se ha observado que LEV afecte la electrofisiología del tejido normal, y que se ha observado un aumento en la cantidad de SV2 (isoformas A y B combinadas) en el hipocampo de ratas sometidas a crisis epilépticas experimentales, Matveeva y colaboradores (55) proponen que “LEV podría atenuar el aumento de SV2A en estos animales, llevando a una reducción hacia la normalidad, de la formación del complejo SNARE; lo que podría explicar el efecto antiepiléptico de este fármaco”. Sin embargo, aún faltan investigaciones para comprobar este posible mecanismo de acción y para conocer específicamente cómo funciona LEV en condiciones de hiperexcitabilidad.

Aún no se conocen exactamente los mecanismos por los cuales actúa levetiracetam, el cual se une a la parte intraluminal de SV2A durante el proceso de exocitosis-endocitosis. Parece ser que ejerce su efecto en la modulación que SV2A lleva a cabo sobre la expresión de sinaptotagmina y por consiguiente, sobre la liberación de neurotransmisores (36). Además de su unión a la proteína SV2A (mecanismo de acción principal y que diferencia este fármaco de otro tipo de antiepilépticos), se ha visto que puede actuar inhibiendo los canales de calcio dependientes de alto voltaje tipo N y reduciendo la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva

intraneuronal (17). Se sabe que las subunidades que forman el canal de calcio dependiente de voltaje tipo N pueden interactuar directamente con algunas de las proteínas que participan en la exocitosis de neurotransmisores, por ejemplo, la subunidad  $\alpha 1B$  interactúa con sinapsina, sinaptotagmina y SNAP-25 (56).

Levetiracetam puede administrarse vía intravenosa o vía oral, por esta última presenta una biodisponibilidad  $\geq 95\%$  (17), es rápidamente absorbido y alcanza su concentración máxima 1 hora después de su ingestión o 1.5 horas después cuando se ingiere con alimentos; sin embargo, los alimentos no afectan el grado de absorción (50). Presenta una cinética lineal, un volumen de distribución de 0.5 a 0.7 L/Kg en adultos y de 0.6 a 0.9 L/Kg en niños, y tiene una mínima unión a proteínas plasmáticas (del 10%) (50, 57). Se elimina en un 66% por excreción renal sin ser metabolizado y el 34% restante se metaboliza en la sangre por hidrólisis por acción de la enzima B-esterasa (58); el hecho de que su eliminación no implique metabolismo hepático también lo diferencia de otros fármacos antiepilépticos. Su vida media en adultos es de 6 a 8 horas, mientras que en niños menores de 12 años es de 5.3 horas debido a una velocidad de aclaramiento 30-40% mayor (17, 52, 58).

La concentración sérica terapéutica de levetiracetam es de 5 a 45  $\mu\text{g/ml}$  en humanos y este mismo valor se utiliza como referencia en perros y gatos (59, 60, 61). La vida media de LEV en estas dos últimas especies se encuentra alrededor de 3 a 4 horas, específicamente en perros es de  $3.6 \pm 0.8$  (59) y en gatos es de  $4.3 \pm 2.0$  horas (62); su biodisponibilidad por vía oral se acerca al 100% (59, 60) y al igual que en humanos, el metabolismo de LEV en estas especies es independiente del citocromo P450 y tiene excreción renal (3).

Los efectos secundarios más relevantes que se pueden presentar durante el tratamiento con levetiracetam son alteraciones neuropsiquiátricas (reversibles al retirar el fármaco), las cuales pueden manifestarse como irritabilidad, agresividad, cambios de personalidad, labilidad del estado de ánimo, ansiedad y depresión (17, 36). También se ha reportado, tanto en humanos como en perros y gatos, la presentación de vómito, sedación, sialorrea, diarrea y ataxia como efectos adversos (60, 61). Aunque la mayoría de estos efectos tienden a ser leves, se ha estudiado

la posible mejoría o reducción de dichos síntomas; habiéndose comprobado, por ejemplo, que la administración de piridoxina (vitamina B6) reduce el riesgo de presentar efectos adversos conductuales en pacientes sometidos a tratamiento con levetiracetam (63).

Se han observado como características benéficas de LEV, que puede facilitar la consolidación del sueño y no modifica los niveles de vigilia durante la terapia crónica, mejorando de esta forma la calidad del sueño en los pacientes que lo usan (17, 64).

El levetiracetam, identificado en 1992 como agente “anticonvulsivo” (53), fue aprobado en 1999 por la FDA (Food and Drug Administration) como terapia adjunta para el tratamiento de la denominada, en ese entonces, “epilepsia parcial refractaria con o sin generalización secundaria” en adultos (54). Ahora es utilizado tanto en monoterapia como en politerapia de crisis focales y, en politerapia de crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas (47); además ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes en estado epiléptico (58). También en modelos experimentales de epilepsia, como el denominado “Kindling”, se ha comprobado la eficacia de levetiracetam como fármaco antiepiléptico (36, 47).

Puede ser utilizado tanto en pacientes adultos como en pediátricos (incluso en neonatos) (17, 63). Cabe mencionar que se encuentra disponible en el mercado para su uso en medicina veterinaria en nuestro país, siendo utilizado principalmente en el tratamiento de pacientes caninos y felinos epilépticos. Para perros y gatos existen dos formulaciones disponibles: de liberación intermedia (en dosis de 20 mg/kg VO o IV cada 8 horas, para ambas especies) y de liberación prolongada (en dosis de 30 mg/kg VO cada 12 horas para perros con peso  $\geq$  15 kg, y de 500 mg VO una vez al día para gatos con peso  $\geq$  5 kg) (61, 65).

Las características farmacocinéticas de levetiracetam son altamente favorables, por lo que se considera que posee un perfil de seguridad alto, acercándose al fármaco ideal (52). Su eficacia, baja interacción con otros fármacos, efectos adversos mínimos y reversibles, amplio espectro terapéutico y posibilidad de uso en todas las

edades, además de su mecanismo de acción único, lo convierten en una de las mejores opciones actuales para el tratamiento de la epilepsia (17).

Por otra parte, debido a que la hiperexcitabilidad e hipersincronía neuronal suelen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la migraña (así como en la epilepsia), el levetiracetam puede utilizarse también como opción terapéutica en la profilaxis de la migraña, habiéndose comprobado que reduce la frecuencia de la cefalea, así como su gravedad, tanto en adultos como en niños (66).

Asimismo, se ha observado que LEV tiene efectos antinociceptivos, habiéndose identificado sus propiedades analgésicas en modelos experimentales de neuropatía diabética, dolor inflamatorio somático y visceral (67, 68). De tal manera que puede ser posible su aplicación en el tratamiento del dolor neuropático (69).

Se sugiere que el tratamiento crónico con levetiracetam tiene la capacidad de restaurar la actividad normal de las redes sinápticas, revirtiendo anomalías conductuales, disfunciones sinápticas y déficits en el aprendizaje y en la memoria; así que, puede considerarse una opción para tratar la disfunción cognitiva en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (70).

Después de la creación de levetiracetam, en el año 2002 se desarrolló un análogo racetam denominado “brivaracetam” (BRIV), que fue aprobado en 2016 por Estados Unidos y por la Unión Europea como tratamiento antiepiléptico (53); BRIV cumple la misma función que LEV uniéndose a la proteína SV2A, pero con mayor afinidad (35) y de igual manera se encuentra disponible en México. Por otra parte, el desarrollo del racetam “seletracetam” fue suspendido en el año 2007 cuando se encontraba en ensayos clínicos de fase II bajo la supervisión de la FDA (71), debido a su ineficacia en modelos experimentales de crisis epilépticas (72), dando prioridad a la investigación y desarrollo del brivaracetam. Actualmente se encuentra en proceso de desarrollo el análogo racetam llamado “padsevonil” (73).

## ANÁLISIS Y CONCLUSIÓN

El funcionamiento del sistema nervioso es un tema sumamente amplio y complejo, en el cual se involucra la participación de iones y proteínas en un gran número de procesos neuronales, como la excitabilidad de las membranas celulares, la dinámica de las vesículas sinápticas, la transmisión de impulsos nerviosos y la plasticidad neuronal.

La capacidad de interacción neuronal es sorprendente, pues en promedio una neurona puede realizar 1,000 contactos sinápticos y a su vez recibir otros 10,000, debido a fenómenos como la divergencia y convergencia descritos en este trabajo. Tomando en cuenta que existen alrededor de  $10^{11}$  neuronas en el cerebro humano, en un individuo puede haber al menos  $10^{14}$  contactos sinápticos, en los cuales se lleva a cabo el complejo proceso de comunicación neuronal.

Respecto a esta comunicación interneuronal, de entre los más de 50 neurotransmisores descubiertos, en el SNC destacan GABA como principal inhibidor y glutamato como principal excitador. Considerando que alrededor del 70% de las sinapsis a este nivel son glutamatérgicas, se requiere un adecuado control inhibitorio para mantener el correcto funcionamiento del sistema nervioso, ya que existen importantes enfermedades ocasionadas por la hiperexcitabilidad neuronal, como la epilepsia. En este contexto, la proteína de vesícula sináptica 2A implicada en el fenómeno de inhibición GABAérgica, tiene una participación relevante.

Para poder vislumbrar la relevancia del papel de SV2A en la modulación de la neurotransmisión normal y en la epileptogénesis, es fundamental tener presente que antes de la liberación de un neurotransmisor se lleva a cabo un ciclo en el terminal presináptico donde las vesículas sinápticas se forman y se llenan con las sustancias adecuadas, además de involucrar una serie de interacciones proteicas que coordinan cada paso de esta dinámica vesicular. Para que se efectúe dicha liberación, es necesario que a través de la membrana neuronal se desarrolle un potencial de acción, durante el cual los iones en movimiento atraviesan los canales de la membrana celular ocasionando cambios electroquímicos. En respuesta a los

neurotransmisores liberados que se unen a sus receptores, se desencadenan fenómenos sinápticos que forman parte esencial de la comunicación entre las neuronas y cuya alteración puede conducir a la epileptogénesis. De esta forma, la alteración de la función de SV2A repercute en el equilibrio de la excitabilidad neuronal y con ello en la manifestación clínica de la epilepsia.

El papel crucial de SV2A en la epileptogénesis se debe a que regula la liberación de neurotransmisores, a través de su relación con la sinaptotagmina, afectando específicamente la liberación de GABA (ya que SV2A es expresada principalmente por neuronas GABAérgicas). Durante la transmisión sináptica química, la secreción de los neurotransmisores regulada por calcio se desarrolla mediante una serie de interacciones proteicas que permiten la fusión de la membrana vesicular con el terminal presináptico; como parte de este proceso, la proteína de unión a calcio (sinaptotagmina) se ensambla con el complejo SNARE para iniciar la fusión de las membranas y con ello, la exocitosis del neurotransmisor. De esta manera, debido a su interacción con la sinaptotagmina, la proteína SV2A está relacionada con el control del ensamblaje de los complejos SNARE.

Los cambios en la expresión de la proteína SV2A provocan disfunciones sinápticas que dan lugar a diversos cuadros clínicos; especialmente su disminución favorece el desarrollo de la epilepsia. Al ser SV2A la única isoforma de SV2 presente en las neuronas GABAérgicas, cuando su nivel de expresión se reduce, el equilibrio en la excitabilidad neuronal se altera pues la actividad excitatoria (que no se ve afectada, ya que la liberación de glutamato permanece en sus niveles normales) no puede ser adecuadamente contrarrestada por la actividad inhibitoria (ya que la disminución de la cantidad de vesículas sinápticas competentes para liberar GABA, impide que la secreción de este neurotransmisor inhibitor sea la habitual).

Pero a su vez, esta misma proteína ofrece un blanco terapéutico para los fármacos antiepilépticos: levetiracetam y sus análogos racetams, concediendo un mecanismo de acción diferente al del resto de los fármacos utilizados en la modulación de la epileptogénesis (los cuales se dirigen principalmente a canales iónicos o receptores postsinápticos).

El tratamiento con levetiracetam aumenta preferentemente la liberación de GABA y, en modelos experimentales que no expresan SV2A es ineficaz debido a que no hay sitio de unión sobre el cual pueda ejercer su efecto antiepiléptico. Probablemente este fármaco actúe mejorando la captación de sinaptotagmina en el proceso de reciclaje vesicular y, por lo tanto, posibilitando una mayor liberación de neurotransmisor. Es posible que LEV actúe en condiciones de hiperexcitabilidad porque durante las crisis epilépticas (que implican hiperexcitabilidad e hipsincronía) se ha visto un aumento en el nivel de SV2A, es decir, en estas condiciones aumenta la cantidad de sus sitios de acción. Este aumento de SV2A en neuronas GABAérgicas podría favorecer, asimismo, el efecto de LEV sobre la liberación de GABA. Por otra parte, el efecto de atenuación del aumento de SV2A (propuesto para el LEV) en neuronas glutamatérgicas, podría implicar una reducción (hacia la normalidad) en la liberación de glutamato. Tales acciones podrían ser parte de los mecanismos antiepilépticos de este fármaco.

En conclusión, el descubrimiento del papel de la proteína de vesícula sináptica 2A en la epilepsia es trascendental en el avance de la medicina, para comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad y en la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas. Sin embargo, aún hay mucho por conocer y esclarecer sobre este tema. Es importante tomar en cuenta que las aplicaciones médicas obtenidas de las investigaciones en este campo de conocimiento pueden extrapolarse tanto a la medicina humana como a la medicina veterinaria.

## REFERENCIAS

1. García P, Simón M. Neurotransmisores implicados en la epilepsia y su tratamiento [Trabajo de fin de grado electrónico]. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2016. [Consultado 9 dic 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49196/>
2. Cruz-Cruz M del R, Gallardo-Elías J, Paredes-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Flores-Moreno M, Andersson N. Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet] 2017 [Consultado 9 feb 2021];74(5):334–340. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462017000500334](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462017000500334)
3. Goiz-Márquez G, Caballero S, Solís H, Sumano H. Epilepsia en perros. Vet Méx [Internet] 2008 [Consultado 4 ene 2021];39(3):279–321. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-50922008000300005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-50922008000300005)
4. Valdés-Galván RE, González-Calderón G, Castro-Martínez E. Epidemiología del descontrol de la epilepsia en un servicio de urgencias neurológicas. Rev Neurol [Internet]. 2019 [Consultado 11 ene 2021]; 68(08). Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018218>
5. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia, nota descriptiva [Internet]. OMS; 2019. [Consultado 9 oct 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
6. Bae JR, Lee W, Jo YO, Han S, Koh S, Song WK, et al. Distinct synaptic vesicle recycling in inhibitory nerve terminals is coordinated by SV2A. Progress in Neurobiology [Internet] 2020 [Consultado 24 nov 2020];(194). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008220301349>
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia

- [Internet] 2014 [Consultado 22 feb 2021]; 55(4):475–482. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12550>
8. Tirado Requero P, Alba Jiménez M. Epilepsia en la infancia y la adolescencia. *Pediatr Integr* [Internet] 2015 [Consultado 12 oct 2020]; 19(9):609–621. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-11/epilepsia-en-la-infancia-y-la-adolescencia/#:~:text=Epilepsia%20en%20la%20infancia%20y%20la%20adolescencia&text=La%20epilepsia%20es%20una%20entidad,de%20aparici%C3%B3n%20en%20el%20paciente>.
  9. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet] 2017 [Consultado 27 ene 2021]; 58(4):522–530. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13670>
  10. Olmos-López A, Ibarra-Aguilar J, Cornelio-Nieto JO, Ocaña-Hernández LA, Márquez-Amaya MA, Luna-López N, et al. Clinical guideline: status epilepticus in children and adults. *Rev Mex Neurocienc* [Internet] 2019 [Consultado 22 feb 2021]; 20(2):110–115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=86511>
  11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet] 2017 [Consultado 25 ene 2021]; 58(4):512–521. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13709>
  12. Berendt M., Farquhar R., Mandigers P., Pakozdy A., Bhatti S., De Risio L., et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research* [Internet] 2015 [Consultado 2 ago 2021]; 11:182. Disponible en: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917->

015-0461-2

13. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet] 2015 [Consultado 13 may 2021]; 5(10): a022822. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588129/>
14. Armijo JA, Valdizán EM, De Las Cuevas I, Cuadrado A. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *Rev Neurol* [Internet] 2002 [Consultado 7 feb 2021]; 34(5):409–429. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2001404>
15. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol* [Internet] 2014 [Consultado 20 feb 2021]; 5(11):1–5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00011/full>
16. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM. Fisiopatología de la epilepsia. *Rev Fac Med UNAM* [Internet] 2016 [Consultado 7 ene 2021]; 59(5):37–41. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422016000500037](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000500037)
17. Targas E, Contreras G, Ríos L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. [Libro electrónico] São Paulo: Leitura Médica Ltda; 2014. [Consultado 26 mar de 2021] Disponible en: <https://www.ilae.org/education/books-on-epilepsy/tratamiento-farmacol-gico-de-las-epilepsias>
18. Löscher W, Gillard M, Sands Z, Kaminski R, Klitgaard H. Synaptic vesicle protein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs* [Internet] 2016 [Consultado 12 abr 2021]; 30(11):1055-1077. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078162/>
19. Hernández ÓH. Elementos básicos de neurofisiología. México: Trillas; 2011.
20. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier;

2016.

21. Silverthorn DU. Fisiología Humana un enfoque integrado. 8th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2019.
22. Constanzo L. Fisiología. 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
23. Stafstrom CE, Rho JM. Epilepsy and the Ketogenic diet. United States of America: Humana press; 2004.
24. Boron W, Boulpaep E. Fisiología médica. 3th ed. España: Elsevier; 2017.
25. Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Ganong Fisiología Médica. 26th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2020.
26. Orellana P, Valenzuela R, Valenzuela A, Morales I G. Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora. Rev Chil Nutr [Internet] 2018 [Consultado 2 mar 2021]; 45(1):80–88. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182018000100080](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000100080)
27. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica. 3th ed. [Libro electrónico] Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2017 [Consultado 3 abr 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2187&sectionId=165240419>
28. Perissinotti PP. Caracterización y modulación del reciclado vesicular en placa neuromuscular de ratón [Tesis doctoral electrónica]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2010 [Consultado 15 mar 2021]. Disponible en: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/collection/tesis/document/tesis\\_n4704\\_Perissinotti](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/collection/tesis/document/tesis_n4704_Perissinotti)
29. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A-S, McNamara J, et

- al. Neurociencia. 3th ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2007.
30. Südhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. CSH Perspectives [Internet] 2011 [Consultado 24 nov 2020]; 3(12). Disponible en: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/3/12/a005637>
  31. Fernández-Tresguerres J, Cachofeiro V, Cardinali D, Delpón E, Díaz-Rubio E, Escriche E, et al. Fisiología humana. 5th ed. [Libro electrónico] México: McGraw-Hill; 2020. [Consultado 17 mar de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2987#250398761>
  32. Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
  33. Koeppen BM, Stanton BA. Berne y Levy Fisiología. España: Elsevier; 2009.
  34. Buckley K, Kelly RB. Identification of a transmembrane glycoprotein specific for secretory vesicles of neural and endocrine cells. J Cell Biol [Internet] 1985 [Consultado 5 abr 2021]; 100(4):1284–1294. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2113776/>
  35. Correa-Basurto J, Cuevas-Hernández RI, Phillips-Farfán B V., Martínez-Archundia M, Romo-Mancillas A, Ramírez-Salinas GL, et al. Identification of the antiepileptic racetam binding site in the synaptic vesicle protein 2A by molecular dynamics and docking simulations. Front Cell Neurosci [Internet] 2015 [Consultado 23 mar 2021]; 9(125):1–12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2015.00125/full>
  36. Ciruelas K, Marcotulli D, Bajjalieh SM. Synaptic vesicle protein 2: A multifaceted regulator of secretion. Semin Cell Dev Biol [Internet] 2019 [Consultado 1 abr 2021]; 95:130–141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754320/>
  37. Lynch B, Matagne A, Brännström A, Euler A, Jansson M, Hauzenberger E, et al. Visualization of SV2A conformations in situ by the use of Protein

- Tomography. BBRC [Internet] 2008 [Consultado 3 may 2021]; 375(4):491-495. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X08014642?via%3Dihub>
38. Custer K, Autin N, Sullivan J, Bajjalieh S. Synaptic Vesicle Protein 2 Enhances Release Probability at Quiescent Synapses. J Neurosci [Internet] 2006 [Consultado 3 may 2021]; 26(4):1303-1313. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6674579/>
39. Schivell A, Sumiko M, Kensel-Hammes P, Custer K, Bajjalieh S. SV2A and SV2C contain a unique synaptotagmin-binding site. Mol Cell Neurosci [Internet] 2005 [Consultado 2 may 2021]; 29(1):56-64. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1044743105000060>
40. Yao J, Bajjalieh S. Synaptic vesicle protein 2 binds adenine nucleotides. J Biol Chem [Internet] 2008 [Consultado 2 may 2021]; 283(30):20628-20634. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2475693/>
41. Reigada D, Díez-Pérez I, Gorostiza P, Verdaguer A, De Aranda IG, Pineda O, et al. Control of neurotransmitter release by an internal gel matrix in synaptic vesicles. Proc Natl Acad Sci USA [Internet] 2003 [Consultado 8 abr 2021]; 100(6):3485–3490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC152319/>
42. Yeh FL, Dong M, Yao J, Tepp WH, Lin G, Johnson EA, et al. SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons. PLoS Pathog [Internet] 2010 [Consultado 8 abr 2021]; 6(11). Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001207>
43. Dong M, Liu H, Tepp WH, Johnson EA, Janz R, Chapman ER. Glycosylated SV2A and SV2B Mediate the entry of Botulinum Neurotoxin E into neurons. Mol Biol Cell [Internet] 2008 [Consultado 8 abr 2021]; 19:5226–5237.

Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592654/>

44. Cai H, Mangner TJ, Muzik O, Wang MW, Chugani DC, Chugani HT. Radiosynthesis of <sup>11</sup>C-levetiracetam: A potential marker for PET imaging of SV2A expression. *ACS Med Chem Lett* [Internet] 2014 [Consultado 9 abr 2021]; 5(10):1152–1155. Disponible en: <http://europepmc.org/article/PMC/4190623>
45. Portela-Gomes GM, Lukinius A, Grimelius L. Synaptic vesicle protein 2, a new neuroendocrine cell marker. *Am J Pathol* [Internet] 2000 [Consultado 9 abr 2021]; 157(4):1299–1309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850151/>
46. Serajee F, Huq A. Homozygous mutation in synaptic vesicle glycoprotein 2A gene results in intractable epilepsy, involuntary movements, microcephaly, and developmental and growth retardation. *Pediatr Neurol* [Internet] 2015 [Consultado 5 may 2021]; 56(6):642-646. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002053/>
47. Tokudome K, Okumura T, Shimizu S, Mashimo T, Takizawa A, Serikawa T, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission. *Sci Rep* [Internet] 2016 [Consultado 25 mar 2021]; 6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep27420>
48. Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, Hale BD, Zhang HZ, Peterson MR, et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet] 1999 [Consultado 3 abr 2021]; 96(26):15268–15273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24809/>
49. Ohno Y, Ishihara S, Terada R, Kikuta M, Sofue N, Kawai Y, et. al. Preferential increase in the hippocampal synaptic vesicle protein 2A (SV2A) by pentylentetrazole kindling. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet] 2009 [Consultado 5 may 2021]; 390(3):415-420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751703/>

50. Wright C, Downing J, Mungall D, Khan O, Williams A, Fonkem E, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol* [Internet] 2013 [Consultado 12 abr 2021]; 4(192):1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850169/>
51. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. *Drugs* [Internet] 2010 [Consultado 11 abr 2021]; 70(3):287–312. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/11319230-000000000-00000>
52. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* [Internet] 2000 [Consultado 9 abr 2021]; 85(2):77–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725899000522>
53. Rogawski MA. A New SV2A Ligand for Epilepsy. *Cell* [Internet]. 2016 [Consultado 11 abr 2021]; 167(3):587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.057>
54. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet] 2004 [Consultado 8 abr 2021]; 101(26):9861–9866. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC470764/>
55. Matveeva E, Vanaman T, Whiteheart S, Slevin J. Asymmetric accumulation of hippocampal 7S SNARE complexes occurs regardless of kindling paradigm. *Epilepsy Res* [Internet] 2007 [Consultado 14 may 2021]; 73(3):266-274. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868484/>
56. Moreno H, Moreno C. Transmisión sináptica-canales de calcio y liberación de neurotransmisores. *Rev Ciencias la Salud* [Internet] 2005 [Consultado 8 dic 2020]; 3(1):47–61. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1692-72732005000100006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732005000100006)
57. Chappell K, Kimmons LA, Haller JT, Canada RB, He H, Hudson JQ.

- Levetiracetam pharmacokinetics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *J Crit Care* [Internet]. 2021 [Consultado 9 abr 2021]; 61:216–220. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.032>
58. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* [Internet] 2004 [Consultado 12 abril 2021]; 43(11):707–724. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-200443110-00002>
59. Muñana K, Otamendi A, Nettifee J, Papich M. Population pharmacokinetics of extended-release levetiracetam in epileptic dogs when administered alone, with phenobarbital or zonisamide. *JVIM* [Internet] 2018 [Consultado 01 jul 2021]; 32(5):1677-1683. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.15298>
60. Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J* [Internet] 2008 [Consultado 11 abr 2021]; 176(3):310–319. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023307001025>
61. Barnard L, Barnes H, Boothe DM. Pharmacokinetics of Single Dose Extended-Release Levetiracetam in Healthy Cats. *J Vet Intern Med* [Internet] 2018 [Consultado 11 abr 2021]; 33(1):348-351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787171/>
62. Johnson ER, Taylor AR, Boothe DM, Gray-Edwards HL, Winter RL, Martin DR. Pharmacokinetics of a commercially available product and a compounded formulation of extended-release levetiracetam after oral administration of a single dose in cats. *AJVR* [Internet] 2019 [Consultado 01 jul 2021]; 80(10):950-956. Disponible en: <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.80.10.950>
63. Mahmoud A, Tabassum S, Enazi S Al, Lubbad N, Wadei A Al, Otaibi A Al, et al. Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine: Randomized Double-Blind Controlled Study. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2021 [Consultado 9 abr 2021]; 119:15–21. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.010>

64. Jain S V., Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia* [Internet] 2014 [Consultado 4 abril 2021] ; 55(1):26–37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12478>
65. Boozer L., Platt S., Haley A., Linville A., Kent M., Barron L., et. al. Pharmacokinetic evaluation of immediate- and extended- release formulations of levetiracetam in dogs. *AVMA* [Internet] 2015; 76(8):719-723. [Consultado 01 ago 2021]. Disponible en: [https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/ajvr.76.8.719?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/ajvr.76.8.719?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
66. Yen P, Kuan Y, Tam K. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis : A systematic review and meta- analysis. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2021 [Consultado 9 abr 2021]; 120(1):755–764. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.020>
67. Micov A, Tomić M, Pecikoza U, Ugrešić N, Stepanović-Petrović R. Levetiracetam synergises with common analgesics in producing antinociception in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Pharmacol Res* [Internet] 2015 [Consultado 12 abr 2021]; 97:131–142. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661815000821>
68. Micov A, Tomić M, Popović B, Stepanović-Petrović R. The antihyperalgesic effect of levetiracetam in an inflammatory model of pain in rats: Mechanism of action. *Br J Pharmacol* [Internet] 2010 [Cosultado 12 abr 2021]; 161(2):384–392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989589/>
69. Ardid D, Lamberty Y, Alloui A, Coudore-Civiale MA, Klitgaard H, Eschalier A. Antihyperalgesic effect of levetiracetam in neuropathic pain models in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet] 2003 [Consultado 12 abr 2021]; 473(1):27–33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299903019332>

70. Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. Proc Natl Acad Sci USA [Internet] 2012 [Consultado 11 abr 2021]; 109(42). Disponible en: <https://www.pnas.org/content/109/42/E2895.long>
71. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9942725, Seletacetam [Internet]. 2021 [Consultado 13 abr 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Seletacetam>
72. Herranz JL. Fármacos antiepilépticos. Rev Neurol [Internet] 2018 [Consultado 11 ago 2021]; 66(2):21-25. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2018170#b08>
73. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 52911611, Padsevonil [Internet]. 2021 [Consultado 13 abr 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Padsevonil>