



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES DE GRADUACION
FAC. DE QUIMICA

**ESTUDIO MONOGRAFICO DE LOS POSIBLES
MECANISMOS FARMACOLOGICOS DE ALGUNAS
DROGAS ANTICONVULSIVANTES**

TRABAJO MONOGRAFICO

**QUE PRESENTA PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

GEORGINA ESTRADA NAVARRETE

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION
Capítulo I Fundamentos Celulares de la	
Neurofarmacología	1
a) La Transmisión Sináptica y los	
Neurotransmisores	5
b) Neuroquímica de la Epilepsia	8
Capítulo II Los Anticonvulsivantes	17
a) Clasificación de las Anticonvulsivantes...	18
b) Mecanismos de Acción de los Anti-	
convulsivantes	21
Capítulo III Discusión	53
Capítulo IV Conclusiones	56
Capítulo V Bibliografía	59

INTRODUCCION

El objetivo del presente trabajo está enfocado al campo de la neurofarmacología. Se intenta, por medio de la recopilación informativa, resumir en forma comprensible y sencilla, datos conclusiones y teorías de diversos investigadores respecto de la actividad de las drogas anticonvulsivantes y replantear algunos de los mecanismos farmacológicos mejor conocidos.

En el primer aspecto tratado se reúnen las bases neuroquímicas que constituyen el fundamento para el conocimiento de los fenómenos y su desarrollo a nivel de sistema nervioso central.

Posteriormente, ya que la epilepsia es uno de los principales síndromes convulsivos, se presenta una síntesis de los cambios fisicoquímicos en las etapas epilépticas, además de diversas alternativas que surgen al interrelacionar los mecanismos inhibidores de los trastornos convulsivos.

La prevalencia de la epilepsia en algunos países como Rusia, Estados Unidos, Francia e Italia, se estima por lo menos en un 5% de cada mil personas (30). En México, la primera investigación nacional de enfermos neuropsiquiátricos, realizada en 1960, mostró una frecuencia de 6 por cada mil habitantes.

En 1970, se estudiaron en el Instituto Nacional de Neurología 6000 expedientes en los que se encontraron 1715 casos -

correspondientes al diagnóstico de epilepsia, lo cual significa que el 28.5% de enfermos que acuden por primera vez al Instituto, lo hacen por ésta causa (7).

Por su parte, los anticonvulsivantes cuando son debidamente administrados, prevendrán las convulsiones pero no alterarán el mecanismo idiopático, de tal suerte que entran en la gama de medicamentos que afectan el estado de ánimo y el comportamiento humano a nivel del sistema nervioso central.

Por desgracia, estos fármacos empleados en forma terapéutica no son curativos, es decir, no eliminan la causa de la enfermedad sino que exclusivamente controlan los síntomas; para muchos individuos los trastornos convulsivos representan un problema de toda la vida.

Ya que hasta ahora las teorías de los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes no han sido completamente aceptadas y confirmadas, se intenta discernir lo más objetivamente posible tal problema, buscando el modelo farmacológico que por su estructura se acerque a la realidad de los mecanismos ocurridos.

CAPITULO 1

FUNDAMENTOS CELULARES DE LA NEUROFARMACOLOGIA.

Las células especializadas en la conducción de impulsos son las neuronas y las características más importantes que las distinguen de otras células corporales son las siguientes:

- Poseen formas estructurales conocidas como dendritas y axones que tienden a ramificarse y le confieren a la neurona una superficie física sobre la cual la neurona recibe y envía señales a todas las partes del organismo.
- Una membrana exterior excitable capaz de sufrir cambios en el potencial eléctrico conduciendo señales a través de grandes distancias sin ninguna pérdida de la energía inicial.
- Conexiones intercelulares específicas con otras neuronas y otros tejidos conocidas como sinápsis (1) (15) (31).

Por su maquinaria bioquímica se puede inferir que la neurona es una célula secretoria dinámica con amplias capacidades de síntesis. Actualmente se ha comprobado una nueva teoría: la del transporte axoplásmico que trata del traslado de componentes celulares del cuerpo neuronal a otras partes distintas de la célula (11) (15).

Las proteínas de la membrana celular.

Las funciones de la membrana neuronal dependen directamente de las proteínas que la conforman, éstas son de cinco ti-

pos: bombas, canales, enzimas, receptores y proteínas estructurales que contribuyen en el impulso nervioso y otras funciones --- neuronales.

Las proteínas bomba liberan energía metabólica para mover iones y otras moléculas en contra de un gradiente de concentración, trabajan continuamente para expulsar iones de sodio intercambiándolos por iones de potasio para mantener el equili--- brio electrostático dentro y fuera de la membrana.

Las proteínas canales se encuentran adheridas a la membrana y poseen rutas selectivas a través de las cuales pueden - difundir iones específicos. Estas proteínas son esenciales en - el impulso nervioso y la transmisión sináptica debido a que tienen una permeabilidad selectiva para el paso de los iones.

La estructura molecular que permite al ión más grande - (potasio), pasar a través de la membrana más fácilmente que el - pequeño (sodio), se desconoce. Esto implica interacciones entre - iones y parte de canales, su estructura y conjugación con el ordenamiento de las moléculas de agua dentro del poro.

El mecanismo puerta que regula el abrir y cerrar de los canales de la membrana tiene dos formas: uno de ellos es conocido como puerta-voltaje que se abre y cierra en respuesta a cambios de voltaje, el otro es químicamente una puerta, responsa--- ble de trasladar las señales químicas durante la transmisión sináptica.

Las enzimas colocadas en o sobre la membrana, facilitan

las reacciones catalizadoras y reguladoras de los componentes -
(12) (13).

Potencial de membrana.

La diferencia de potencial que existe entre el interior celular y el líquido extracelular se conoce como potencial de membrana. En estado de reposo el interior está por lo general de -50 a -70 mV más negativo en relación a la carga extracelular, de este modo, se dice que la membrana está polarizada eléctricamente (1) (6).

La célula se despolariza cuando aumenta la corriente positiva en el interior celular y por el contrario se hiperpolariza cuando tiende a negativizarse aún más.

En estado de reposo el líquido extracelular es particularmente rico en sodio y relativamente pobre en potasio, en el interior de la célula el citoplasma contiene altas cantidades de potasio y muy bajas de sodio. La diferencia de potencial a través de la membrana se explica por la distribución de los iones intra y extracelulares, aquí el flujo de corriente se expresa en términos de movimientos de cargas positivas (1) (16).

La propagación del impulso nervioso coincide con repentinos cambios en la permeabilidad de los iones de sodio y de potasio en la membrana del axón.

Potencial de acción.

La membrana neuronal tiene la capacidad de excitarse eléctricamente puesto que su potencial de membrana no sólo se re

duce a cero, sino que puede ascender hasta 10 y 30 mV. en dirección positiva; éste disparo se conoce como potencial de acción- (1) (16).

Cuando un impulso nervioso llega al origen del axón se produce el fenómeno de potencial de acción; aumenta la conductancia al sodio, éste fluye al interior de la célula y cambia el potencial de negativo a positivo despolarizando la membrana. Este proceso tiende a su estado de equilibrio cuando la distribución de los iones se aproxima a restaurar el voltaje a su valor de reposo (-70 mV).

En un osciloscopio, el cambio de carga de positivo a negativo muestra un levantamiento en "espiga" como manifestación eléctrica del impulso nervioso (potencial de acción), el cambio de voltaje corre hasta alcanzar el final del axón en forma de una reacción en cadena.

El potencial puede transmitir la señal eléctrica en forma saltatoria si se trata de fibras mielinizadas que presentan nodos de Ranvier o cursar a lo largo del axón si se trata de fibras amielínicas (1).

Metabolismo Electrolítico.

El proceso que mantiene baja la concentración de sodio intracelular se conoce como transporte activo de sodio o "bomba de sodio". Este mecanismo que expulsa al sodio del interior de la célula, es responsable de mantener el potencial en reposo -- por la separación de cargas a través de la membrana celular.

El potasio se mueve, al interior, debido a su gradiente

eléctrico y al mecanismo electrogénico de la bomba Na-K-ATP.

Cada bomba puede aparejar la energía almacenada en los enlaces fosfatados de ATP, su electrogenicidad relativa deriva de la relación entre los cationes que se intercambian, así, -- tres iones de sodio entran a la célula por dos de potasio que -- salen. La acción de la bomba se mantiene directamente de la e-- nergía metabólica. La expulsión de sodio y la entrada de pota-- sio depende de la energía proporcionada por compuestos fosfatados como el ATP y el creatín-fosfato (1) (23).

a) La Transmisión Sináptica y los Neurotransmisores.

La información cerebral se transfiere de una célula a o tra por puntos especializados de contacto llamados sinapsis que son los sitios en donde se establece la comunicación funcional-interneuronal. Las terminaciones sinápticas se alargan hasta -- formar un botón terminal en donde se encuentran las vesículas - sinápticas, estructuras que contienen pequeñas moléculas endóge nas consideradas transmisores sinápticos potenciales.

Una neurona típica posee de 1000 a 10000 sinapsis y por cualquiera de ellas puede recibir información de otras 1000 neu ronas. Existen diversos tipos de sinapsis: axo-axónica, dendri ta-dendrita y axón-cuerpo celular (11) (14).

Sobre la llegada de un estímulo natural o impuesto al - botón terminal del axón, se activa un potencial de acción del - tipo todo o nada; mediante la despolarización de la membrana en

la neurona subsiguiente, el potencial se propagará hacia la terminal del nervio activando un proceso de movilización que permite a las vesículas descargar un transmisor específico en la grieta que separa el botón de la membrana de otras dendritas, las cuales reciben el mensaje y de aquí que la información se transmita de una neurona a otra por un transmisor químico (11) (33).

Existe aún controversia en la manera como es liberado el transmisor de las vesículas sinápticas hacia el corredor sináptico (6).

Al generarse el impulso nervioso se activan cientos de sinapsis por contacto de neuronas. Algunas sinapsis son excitatorias y tienden a promover el disparo, en tanto que otras son inhibitorias, capaces de cancelar señales dependiendo de la naturaleza del receptor de la neurona postsináptica y del agente transmisor particular (14) (22).

Neurotransmisores.

Se consideran como una sustancia transmisora, aquellos agentes químicos almacenados dentro de las vesículas sinápticas que se encuentran en las terminales nerviosas. Son los mensajeros por medio de los cuales se comunican las células nerviosas y los responsables del control del comportamiento.

Para ser clasificados como tales deben cubrir ciertos criterios: los nervios deberán tener las enzimas requeridas para la producción del agente químico que reaccionará con un receptor

específico sobre la célula postsináptica y producirá una respuesta biológica; los mecanismos limitarán la duración del agente químico (6) (11) (22).

Etapas de la Transmisión Sináptica.

Un estímulo natural o impuesto, activa en el axón un potencial de acción de tipo todo o nada mediante la despolarización periódica de la membrana. El potencial de acción se propagará hacia la terminal del nervio en donde la despolarización activará un proceso de movilización permitiendo que un transmisor específico, en esa unión, actúe sobre la neurona postsináptica.

Si un número suficiente de potenciales postsinápticos excitatorios se suman temporalmente a partir de diversos tipos de llegada a la célula, la neurona postsináptica integrará estos potenciales y emitirá su propio potencial que será luego transmitido por el axón terminal y así el proceso se hará extensivo a otras neuronas.

Una característica distintiva entre la terminación axonal y la sináptica es que los estímulos presinápticos subumbrales en la transmisión pueden sumarse en el tiempo dando lugar a que se obtenga la estimulación umbral y se produzca el disparo de potencial de acción. En cambio en los axones, los potenciales de acción son de tipo todo o nada y no se presenta en ellos la suma temporal (1) (14) (15).

b) Neuroquímica de la Epilepsia.

Los aspectos biofísicos y bioquímicos referentes a la pa tología de los ataques epilépticos no han sido completamente entendidos. En general, sin embargo, se acepta que la epilepsia es un trastorno causado por descargas eléctricas súbitas y excesivas del sistema nervioso central iniciadas por un foco epileptogénico que provoca la convulsión característica. De tal forma -- que cuando un grupo de neuronas descargan sincrónicamente a una velocidad rápida produciendo suficiente excitación para involucrar neuronas normales adyacentes en la descarga paroxísmica, ocurre un ataque (3) (8) (25).

Dentro del acceso convulsivo existen tres puntos deter minantes:

- El fenómeno que produce la excitabilidad nerviosa.
- La propagación de la excitabilidad.
- La inhibición ya sea de la propagación de la excitabilidad o de la causa en sí (8) (21).

Las manifestaciones clínicas de un ataque están en función de la dirección, extensión y velocidad con que la descarga paroxísmica se dispara del foco (2).

Esto lleva a la discusión de que el foco de descarga sea producido en células nerviosas normales, de tal manera que se -- produzca una región hiperactiva desprovista de su mecanismo interno de inhibición y que al propagarse la excitación se convierta en un foco neuronal anormal permanente o no. Al respecto, res

ponen dos modelos aparentemente opuestos que explican la epileptogenicidad (8).

- Uno de ellos habla de un foco epileptogénico compuesto de "neuronas normales", las cuales se disparan anormalmente con estallidos en sus potenciales de acción, es decir, se trata de neuronas anatómicamente normales que por alguna causa se disparan anormalmente, con entradas hipersincrónicas sinápticas. De la excesiva producción de energía en neuronas semejantes resulta la entrada energética a otras neuronas y de aquí que el foco se mantenga -- por un "agregado neuronal".

- El otro punto de vista sostiene que el foco epiléptico está -- compuesto en parte de neuronas intrínsecamente anormales y por sí mismas responsables del disparo del estallido y se les denomina "neuronas epilépticas".

En ambos casos, la producción hipersincrónica en las neuronas se comporta como un tren de alta frecuencia de potenciales de acción (8).

Las hipótesis de los mecanismos del disparo epileptiforme son:

- El estallido es una propiedad inherente de la neurona; pueden ser requeridas influencias exógenas para liberar o disparar ésta actividad.

- También puede ser que el estallido sea producido por el mismo-

mecanismo que rige el estallido en algunas neuronas normales. --

Las despolarizaciones que generan los estallidos de potencial de acción se deben principalmente a un desequilibrio del flujo de iones en la despolarización e hiperpolarización (4) (8). - Otros eventos que pueden determinar la ocurrencia de un ataque en la transmisión sináptica son: incremento en las influencias sinápticas excitatorias, decremento en las influencias sinápticas inhibitorias y alteración de las características de la membrana neuronal. Así, un anticonvulsivante efectivo podría estabilizar la membrana neuronal aumentando procesos inhibitorios o suprimiendo la excitación (17) (20) (9).

En el transporte eléctrico axonal, un ataque se produciría por lesiones en el axón o por alteraciones en los cambios iónicos de la membrana neuronal (14).

En general, se puede decir que en las crisis convulsivas intervienen todos aquellos factores neuroquímicos involucrados en el transporte de energía eléctrica a través del sistema nervioso (excitación-inhibición).

No es posible hacer referencia a fenómenos separados --- puesto que se interrelacionan de tal manera que sólo se puede hablar de dimensiones bioquímicas aisladas para su estudio a nivel de modelo, aunque, en realidad, se conjugarían unas con otras -- formando el fenómeno resultante característico de la epilepsia - (27).

Para aclarar este trabajo, se han propuesto los cambios bioquímicos más importantes, que se sabe, ocurren antes, durante y después de un ataque. Se han clasificado arbitrariamente como cambios preictales, ictales y postictales respectivamente (23).

1.- Preictales. Comprenden aquellos cambios bioquímicos que pueden actuar como un mecanismo disparador o que ocurren en una lesión necesaria para la predisposición a los ataques epilépticos.

Los factores que pueden actuar como foco epileptogénico del ataque, entrarían en esta fase. No se sabe con certeza la naturaleza exacta de las anomalías bioquímicas y neuronales -- responsables del escape de potenciales con alta frecuencia del foco epileptogénico en la epilepsia idiopática, sin embargo, los factores que pueden participar en el origen y disparo de un ataque son de tres tipos: Metabólicos o Fisiológicos, Bioquímicos y Anatómicos, entre los cuales entrarían las lesiones, irritación funcional o estructural de la materia gris del cerebro, así como la perturbación en la utilización y transporte de glucosa; anoxia, traumas, infecciones virales o bacteriales.

También estarían factores tales como la despolarización focal, inestabilidad de la membrana neuronal de la célula nerviosa, incremento de la permeabilidad al sodio, consumo de potasio intracelular o defectos estructurales de la membrana celular en las dendritas.

Las descargas repetitivas focales tales como la despola-

rización excesiva y repolarización defectuosa y descargas generalizadas dispersas por mecanismos inhibitorios débiles, se suman a los tipos de cambios de esta fase.

Entre los cambios metabólicos que aumentan la susceptibilidad a los ataques epilépticos, son de considerarse la hipoglucemia, hipoxia y la deficiencia de vitamina B-6 como cofactor en sináptico; modificaciones electrolíticas como la hipocalcemia, niveles bajos de Mg^{++} , hipernatremia y alcalosis.

Respecto de los cambios relacionados con la transmisión sináptica, se encuentran niveles incrementados de acetilcolina, bajos niveles de AChE y 5-OH triptamina, temperatura corporal elevada y bajos niveles de fósforo sérico. Como factores fisiológicos, cansancio, estimulación fónica y auditiva y estados emocionales como ansiedad, susto y excitación.

Algunos de estos cambios, aunque no epileptogénicos por sí mismos, pueden causar ataques por la actividad de los focos o por la viabilidad de la dispersión del ataque a tejidos adjuntos normales, por tanto, pueden ser considerados como factores--potenciales causales.

2.- Ictales. Son los cambios que acompañan a los ataques en sí, e incluyen a los mecanismos sostén y propagadores del ataque epiléptico, es decir, abarcan características de autosostenimiento y autolimitación.

En esta fase se han observado cambios químicos en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo; muchas de las modificacio--

nes son el resultado del metabolismo cerebral como la convulsión cerebral y la apnea.

Factores incrementados: consumo de oxígeno, consumo de - glucosa, producción y retención de CO_2 , producción de lactato y de amonio, ADP, fosfato inorgánico y 5-OH triptamina.

Factores disminuidos: creatin fosfato, ATP, glicógeno, - glutamina y glutamato.

Actividad muscular: producción de ácido láctico (acidemia láctica), apnea, hipoxia, retención cerebral de CO_2 y producción de ácido láctico cerebral.

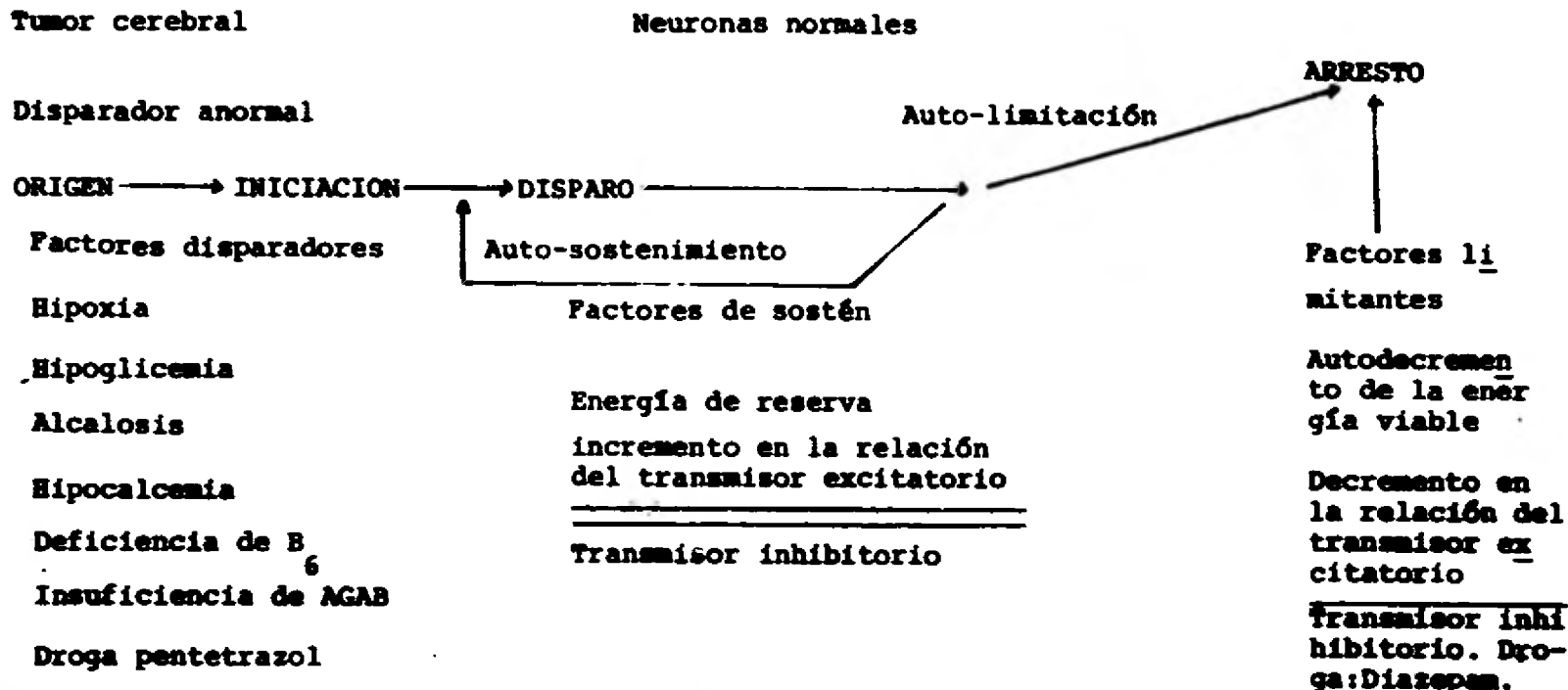
3.- Postictales. Se refieren a las resultantes postepi--lépticas que no trataremos en este trabajo.

ESQUEMA GENERAL DE LA OCURRENCIA DE UN ATAQUE EPILEPTICO

De acuerdo al estudio neuroquímico de la epilepsia, la siguiente figura es un intento por resumir la secuencia de eventos que pueden tener lugar en un ataque generalizado. Varios factores que pueden afectar posiblemente las diferentes etapas de esta secuencia.

Foco epileptogénico

Ej. Tumor cerebral



Mecanismo postulado del curso de un ataque típico.

Ataques generalizados originados de un foco epileptogénico, caracterizados por la anomalía de una neurona disparadora. Ocurre en pacientes predispuestos por varios factores que pueden disparar e iniciar un ataque generalizado; esto facilita y permite el disparo de la actividad focal a normal a neuronas normales. Factores de autosostenimiento y auto-limitantes, afirman la continuación y arresto de esta actividad convulsiva generalizada (23).

Algunos aspectos sobre la etiología de la epilepsia.

Es común referirse a los ataques que resultan de un desorden funcional conocido e identificado del sistema nervioso central, como "sintomáticos", mientras que aquellos desequilibrios en los cuales no se ha establecido una etiología identificable, son denominados idiopáticos.

Estudios en grupos de pacientes epilépticos enmarcan diferentes posibilidades en el origen de los desórdenes de los ataques recurrentes. Una de las causas predominantes es el trauma postratal, en menor grado están las infecciones virales y bacteriales, trauma paranatal, tumores cerebrales, defectos circulatorios, defectos congénitos, anoxia al nacer y enfermedades neurológicas degenerativas (14).

Estos desarreglos no corresponden a todos los pacientes. En un gran porcentaje no se ha podido aclarar el origen de esta enfermedad y los conocimientos sobre la etiología son una base pobre para el estudio de la epilepsia, sin embargo, los factores causales son registrados como ayuda en la identificación de enfermedades progresivas o tratables.

La mayoría de los ataques sintomáticos e idiopáticos comienzan en la infancia. Se ha estimado que un rango de 65 a 75% de los desórdenes, se originan en los primeros 20 años de vida, de ahí la necesidad de una medicación efectiva y oportuna para prevenir las consecuencias físicas y sociales que acarrear (7) - (24).

Clasificación de los ataques.

Las manifestaciones clínicas de los ataques incluyen un conjunto azaroso de fenómenos sensoriales, motores y autónomos. Las observaciones de éstos disturbios son hasta ahora las únicas bases sobre las cuales puede construirse un trabajo de clasificación que sirva con el propósito de una estandarización común a los ataques.

Como la epilepsia se puede manifestar en varios patrones de ataques, la Liga Internacional contra la Epilepsia ha desarrollado una clasificación descriptiva que ha tenido aceptación general, sin ser una clasificación de epilepsias.

Se intentó describir tales ataques en relación a seis aspectos:

- 1) El tipo de ataque clínico.
- 2) El tipo de ataque encefalográfico (patrón EEG durante el ataque).
- 3) Expresión electroencefalográfica interictal (patrón EEG entre los ataques clínicos).
- 4) Substrato anatómico.
- 5) Etiología
- 6) Edad

Los tipos de ataques clínicos y la edad en que se presentan son dos de los aspectos que más informan al respecto.

Gastaut (1970), reconoce 4 categorías de ataques:

- Ataques generalizados (ataques bilaterales, simétricos sin etapa de acceso o comienzo).
- Ataques parciales (que se originan localmente o de un foco epileptogénico).
- Ataques unilaterales o predominantemente unilaterales.
- Ataques no clasificados (datos incompletos o inadecuados) (17)-(20).

CAPITULO II

LOS ANTICONVULSIVANTES

Los anticonvulsivantes pueden ser definidos como aquellos agentes que previenen o disminuyen la severidad de los ataques convulsivos. La principal aplicación terapéutica de los anticonvulsivantes es el tratamiento de los trastornos convulsivos de los cuales el de mayor importancia, al punto de opacar clínica y farmacológicamente a los demás, es la epilepsia.

La amplia gama de trastornos convulsivos, que abarca la epilepsia que manifiesta gran o pequeño mal (triada: pignoepilepsia, ausencias mioclónicas, crisis aquinéticas), epilepsia sicomotora y epilepsia Jacksoniana o focal, ha tenido como consecuencia la introducción en el mercado de diversas drogas anti epilépticas. El 80% de los pacientes con trastornos epilépticos puede ser satisfactoriamente controlado con éstas drogas.

Aunque ningún anticonvulsivante, hasta ahora, es completamente efectivo a la vez en todos los tipos de epilepsia, tienen uso en otro tipo de pacientes (no epilépticos) como en la -

demencia paralítica, rigidez muscular, en personas sicóticas, en niños con desórdenes en su desarrollo y otros (3) (18) (26).

a) Clasificación de los anticonvulsivantes

En base a su estructura química, la siguiente tabla muestra las drogas antiépilépticas todas de origen sintético, clasificadas de dos diferentes maneras:

A.- Antiépilépticos sintéticos con estructura de ureídos. Poseen una parte estructural en común y a ellos corresponden los grupos siguientes:

1. Barbitúricos y derivados.
2. Hidantoinas
3. Oxazolidonas y derivados.
4. Acetilureas

B.- Antiépilépticos sintéticos no ureídos:


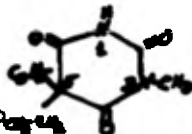
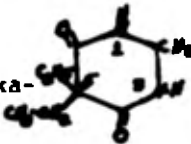
1. Dibenzosapinas. Carbamazepina.
 2. Butansultamos. Sultiam.
 3. Benzodiazepinas. Diazepam.
 4. Bromuros (drogas obsoletas de interés únicamente histórico).
 5. Valproatos
- (26).

Las Drogas Anticonvulsivas o Antiepilépticas Sintéticas (26).


Eficiencia Clínica

CLASE	GRUPO	DROGA	ESTRUCTURA QUIMICA	GRAN MAL Y CRISIS FOCALES	PEQUEÑO MAL	EPILEPSIA PSICOMOTORA
-------	-------	-------	--------------------	---------------------------	-------------	-----------------------


ANTIEPILEPTICOS SINTETICOS UREIDICOS

Bartitúricos y derivados	Fenobarbital (Lumina)	Ac.5-etil-5-fenil barbitúrico.		++	0	+
	Mefobartital (Prominal)	Ac.5-etil 3 metil 5-fenil barbitúrico.		++	0	+
	Primidona (Mysoline)	5-etil-5-fenil hexahidro primidina 4,6 d.ona		++	0	+

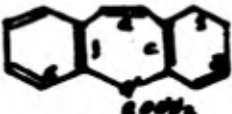
Hidantoinas	Difenilhidantoina o Penitoina (Epamín)	5,5 difenil hidantoina.		++	0	+
-------------	--	-------------------------	---	----	---	---


Oxazolindonas y derivados	Trimetadiona (Tridiona)	3,5,5 trimetil-2,4 oxazolindiona		0	++	0
---------------------------	-------------------------	----------------------------------	---	---	----	---

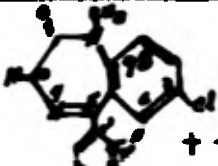
(Succinimidas)	Etosuximida (Zorantin)			+	++	●
----------------	------------------------	--	---	---	----	---

Acetilureas	Etilfenacemida o fenaturida (Trinuride)	Feniletilacetil urea		+	+	+
-------------	---	----------------------	---	---	---	---

Antiepilepticos instéticos no ureidicos

Dibenzoazepinas	Carbamazepina (Tegretol)	5 carbaniel-5H-dibenzo (b. f.) azepina		+	+	++
-----------------	--------------------------	--	---	---	---	----

Sultamo Butan-sultamos	Sultamo (Caplot)	N-(4Solfonamido fenil)butan		+	+	++
------------------------	------------------	-----------------------------	---	---	---	----

Benzodiazepinas	Diazepán (valium)	7-cloro 1,3 dihidro 1-metil-5-fenil-2H 1,4, benzodiazepin-2-ona.		++	+	●
-----------------	-------------------	--	---	----	---	---

Clasificación de Algunos Anticonvulsivantes en Relación
a su uso Clínico (18).

GRAN MAL: Fenobarbital, Benitoína, Primidona

PEQUEÑO MAL: Etosuximida, Trimetadiona

CONVULSIONES MOTORAS MENORS: Diazepam (efectivo en algunos casos)

HIPSARRITMIA: Diazepam

FOCALES: Fenobarbital, Benitoína, Primidona, Carbamazepina

ESTADO EPILEPTICO: Diazepam

Drogas Antiepilépticas Usadas en el Mercado

Año de introducción

1912	Luminal	Fenobarbital
1935	Mebaral	Mefobarbital
1938	Dilantin	Difenilhidantoína
1946	Tridione	Trimetadione
1947	Mesantoin	Mefentoina
1949	Paradione	Parametadiona
1950	Thiantoin	Fentenilato
1951	Phenurone	Penacemida
1952	Gemonil	Metorbital
1952	Hibicon	Benacloropropamida
1953	Milontin	Fensuximida
1954	Mysoline	Primidona
1957	Celontin	Metsumixida
1957	Peganone	Etotoin
1960	Zarontin	Etosuximida
1960	Valium	Diazepam
1974	Tegretol	Carbamazepina
1975	Clonopin	Clonazepam

* Dr. J. Kiffin Penry, 1977.

b) Mecanismos de Acción de los Anticonvulsivantes.

Se han propuesto varios mecanismos sobre las propiedades anticonvulsivantes de diferentes tipos de antiepilépticos y hasta ahora ninguno de éstos mecanismos se han confirmado completamente a nivel molecular, sin embargo, implican teorías interesantes que se relacionan con factores de diversa índole.

Al revisar las posibles alternativas respecto a los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes, se puede decir que el problema no se reduce a un sólo punto de enfoque. Es difícil, por la heterogeneidad que presenta el sistema nervioso central, establecer parámetros perfectamente medibles, ya que en la ciencia, al elaborar un análisis, se deben señalar las interrogantes sobre la medición y cómo hacerlo.

En la neurofarmacología, aislar para su estudio un sistema celular de su conjunto natural, conduce a conclusiones erróneas si no se conoce con precisión su función en condiciones normales (1) (16).

Los experimentos sobre la estructura química de estas drogas han proporcionado cierta idea en relación a los sitios específicos de acción, la fijación en dicho sitio, e incluso su configuración espacial. A la vez el sistema nervioso central muestra una alta especificidad ya que, por ejemplo, el sólo cambio o adición de un grupo radical extra en los anillos de los compuestos, cambia su acción de hipnótico a convulsivante poderoso

so. Suponiendo que por medio de alguna técnica se pudiera aislar al receptor de los antiepilépticos (posiblemente alguna proteína) ¿ cómo podría conocerse si sus propiedades no han cambiado al separarse de la neurona? ¿ cómo se demostraría el supuesto receptor? ¿ cómo se relacionaría con la sedación y el ataque? Esto además se complica por la variedad de anticonvulsivantes que existen y el estudio de sus efectos en relación al uso terapéutico que se les da (1) (4).

Las hipótesis concernientes a los mecanismos de acción de las drogas anticonvulsivantes se han derivado de las observaciones de sus efectos en una gran variedad de sistemas neurofisiológicos. Entre los sistemas utilizados para éstos estudios, se incluyen nervios periféricos aislados, preparaciones de función neuromuscular, preparaciones de cordón espinal y actividad eléctrica repetitiva con y entre varias estructuras del sistema nervioso central inducidas por estímulos focales, eléctricos o químicos (8) (17) (20).

Los conocimientos actuales sobre epilepsia se basan en la demostración de la producción de ataques convulsivos principalmente por estimulación eléctrica de la corteza cerebral en animales. Aquí es importante considerar los efectos producidos por los anticonvulsivantes y el rango terapéutico empleado en animales para compararlos con el hombre.

Sería poco práctico intentar una revisión detallada de todos aquellos datos viables sobre la acción de los anticonvulsi

vantes en diversos animales y, particularmente, en cuanto a los diferentes criterios que se han utilizado para ofrecer un tratamiento efectivo. Se piensa que es de más utilidad, con el propósito de contribuir al estudio, correlacionar los datos bioquímicos de los mecanismos celulares en la actividad convulsiva, indicando las diversas respuestas ante los anticonvulsivantes más comúnmente empleados en la terapia clínica (17).

Los ataques en animales pueden ser provocados de diferentes formas: mediante la aplicación de electroshocks en la cabeza o en volúmenes restringidos de la corteza cerebral, o también por la administración tóptica o sistemática de convulsivantes químicos (pentilentetrazol, penicilina alúmina, etc.).

Una desventaja que se presenta para el estudio de los modelos de ataques en monos, es el alto costo de la investigación, sobre todo en México, país en vías de desarrollo (8) (17).

También es importante considerar las variantes en el diseño de los sistemas empleados en su experimentación. La mayoría de los modelos se elaboran con sistemas de neuronas normales o neuronas que se han vuelto anormales por inducción externa (química, por descargas u otro), modelos que serían aceptables si los anticonvulsivantes ejercieran su acción sobre neuronas normales hiperexcitables o sobre algún factor de perturbación para la neurona, pero no serían pertinentes si el anticonvulsivante actuara específicamente sobre el foco epileptogénico.

Ahora bien, si la convulsión es producida por "pools neu

ronales", el anticonvulsivante que actuara sobre el conjunto neuronal no funcionaría en los modelos farmacológicos constituidos por neuronas aisladas (8) (17).

En cuanto a las teorías para explicar el mecanismo de estas drogas a nivel molecular, se postulan hipótesis basadas principalmente en su liposolubilidad y actividad termodinámicas. Al respecto, una reciente hipótesis explica este mecanismo como la invasión sobre una fracción celular acuosa y muy polar, de las moléculas ureidas que se consideran como bloqueadores de los poros de la membrana y de esa manera se oponen directamente a la transferencia iónica la cual, como se sabe, es responsable de la actividad eléctrica de la neurona.

Estas hipótesis no son claras ya que su explicación fisiocquímica no es satisfactoria (27).

El interés farmacológico por aclarar los estudios de anticonvulsivantes, en cuanto al nivel en el que pueden ejercer su acción, conduce a investigar las alternativas más relevantes:

Su implicación en los mecanismos celulares como los gradientes de concentración iónica de la membrana celular, producción de energía necesaria para mantener la polarización de la membrana celular así como la de permitir la síntesis de diferentes moléculas para la transmisión sináptica; así mismo cambios en los mecanismos bioquímicos responsables de la transmisión del impulso nervioso dentro de la neurona y cambios en la transmisión química de las sinápsis entre neuronas en la formación, recaptación, acción e inactivación de los neurotransmisores. Por último, en la

producción de aminoácidos cerebrales (17) (23).

Entre los efectos de las drogas anticonvulsivantes se ha observado su acción en la transmisión sináptica y en la conducción sobre los nervios periféricos.

La unión del transmisor y el receptor cambia la forma tridimensional de la proteína receptora. Muchos receptores poseen dos componentes funcionales, un sitio de unión para la molécula transmisora y un poro de paso o tránsito que atraviesa la membrana que será selectivamente permeable a ciertos iones. La unión del transmisor y el receptor cambia su forma, el poro se abre y los iones dentro y fuera de la membrana celular fluyen según sus gradientes de concentración, resultando un efecto inhibitorio o excitatorio sobre el mecanismo disparador de la neurona.

Algunos autores opinan que la acción de los anticonvulsivantes es más pronunciada sobre la transmisión sináptica que sobre la excitabilidad propia del nervio.

Los barbitúricos y la difenilhidantoína afectan la transmisión sináptica periférica por diferentes caminos, esto indica que aún poseyendo aplicaciones clínicas similares difieren en su modelo de acción. Los barbitúricos decrementan los potenciales excitatorios (postsinápticos) sin alterar el potencial de membrana en reposo. Este efecto es un resultado del incremento en la estabilidad de la motoneurona.

El fenobarbital y la difenilhidantoína suprimen la hiperexcitabilidad inducida en el nervio periférico por estimulación

eléctrica, sin afectar su conducción normal, sin embargo, esto no indica con certeza que ambas drogas posean la capacidad de estabilizar las membranas neuronales. El fenobarbital también es efectivo en reducir la duración de las descargas posteriores en la corteza, subcorteza y base o tronco cerebral; en la corteza posee un efecto bifásico sobre el umbral por estimulación eléctrica: en bajas dosis reduce el umbral y con altas lo eleva (20) (9).

La trimetadiona es capaz de aumentar el umbral en la estimulación eléctrica en la mayoría de las áreas del sistema nervioso central y parece ser altamente efectiva en el tálamo. Es poco eficaz en reducir la propagación de las descargas en la corteza.

Aminoácidos cerebrales

Las funciones de los aminoácidos además de su papel metabólico en la síntesis de proteínas y abastecimiento de energía, también son precursoras de aminos altamente activas. Algunos de éstos aminoácidos tienen el papel de transmisores del sistema nervioso central.

Dos grupos de aminoácidos se hallan implicados en la neurotransmisión:

1. Aminoácidos que contienen dos grupos carboxilos o un grupo carboxilo y un grupo sulfhidrilo. Estos son tratados generalmente como transmisores excitatorios: ácido aspártico, glutámico, cistérico y homocistérico.

2. Aminoácidos neutrales. Acido gamma amino butírico, -

glicina y ácido d-aminovalérico.

Los niveles alterados de aminoácidos como el AGAB (ácido gamma amino butírico), glicina, ácido aspártico, ácido glutámico y glutamina, en el cerebro o en ciertas estructuras específicas cerebrales, se ha asociado con una actividad neuronal anormal. - Estos cambios pueden significar o acompañar condiciones patológicas (5). De aquí el interés por su estudio y las investigaciones de la posible relación con el problema de la epilepsia (23) (32).

Ácido glutámico.

De los estudios en los tejidos de los vertebrados, el sistema nervioso central contiene la más alta cantidad de glutamato. Su potencia excitatoria se ha demostrado en el músculo de crustáceo y posteriormente por aplicación tópica directa al encéfalo de los mamíferos.

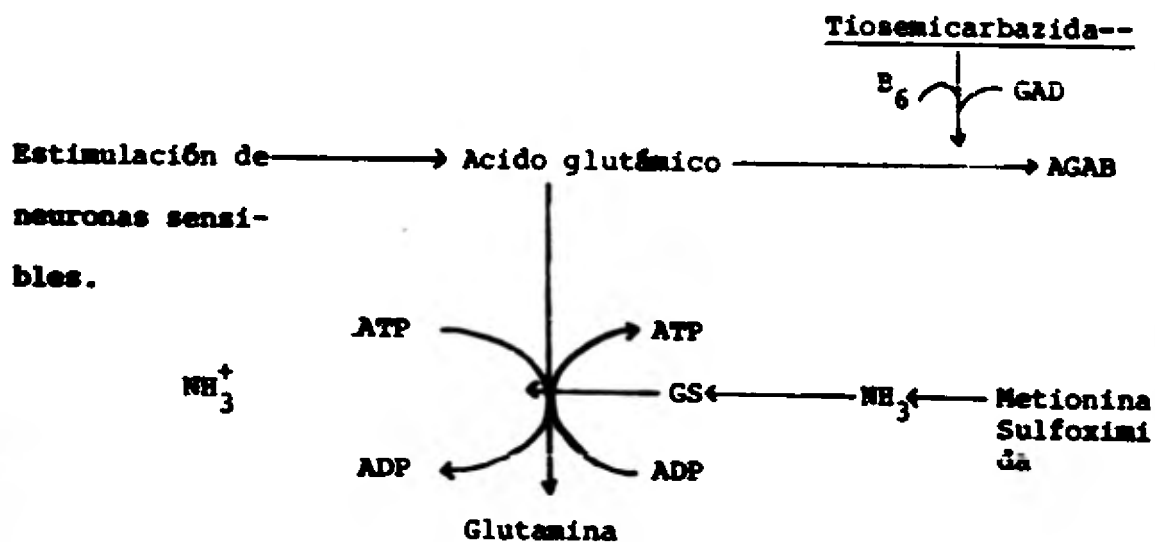
El l-glutámico satisface algunos criterios aceptados sobre su acción de transmisión; en el sistema nervioso central de los vertebrados, la aplicación de glutamato en las neuronas produce despolarización y aumento en la frecuencia de descarga de potenciales de acción. los cambios producidos en la permeabilidad de membrana lo colocan en su función transmisora excitatoria.

El probable mecanismo de excitación radica precisamente en su capacidad para despolarizar a la membrana celular a través de un incremento selectivo en la permeabilidad de la membrana al sodio (1) (15).

Estudios "in vitro" muestran que el ácido glutámico oca-

siona una rápida despolarización y excitación, su aplicación en motoneuronas espinales y en neuronas corticales causa descargas repetitivas.

El mecanismo para inactivar el l-glutámico no se comprende bien todavía, tampoco se han descubierto inhibidores específicos de su acción excitante, paralelamente no es posible prolongar su acción aunque sí se pueden inhibir localmente sus enzimas metabolizantes. Un incremento endógeno del ácido glutámico a través de la inhibición de la enzima glutámico descarboxilasa o un bloqueo en la síntesis de glutamina, posiblemente daría lugar a neuronas con hipersensibilidad o hiperactividad (23).



Por medio del esquema se señalan los mecanismos para explicar la hipersensibilidad o hiperexcitabilidad neuronal debida a un aumento en el ácido glutámico endógeno. Uno de ellos es la inhibición de la producción de AGAB bloqueando el sistema enzimático B₆ ácido --

glutámico descarboxilasa (GAD) por medio de la tiosemicarbazida. En el otro mecanismo se inhibe la síntesis de glutamina a través del efecto bloqueador que ejerce la metionina-sulfoximida sobre la glutamínsintetaza (GS).

De aquí se podría postular, seriamente, el papel excitatorio de los aminoácidos en relación a un disparo ó de su papel en la epilepsia idiopática o experimental (23).

La tiosemicarbazida, potente convulsivante cuando se administra intravenosamente en el cerebro de rata, provoca un efecto excitatorio debido al aumento del ácido glutámico por medio de la inhibición de la coenzima piridoxina de la glutámico-des--carboxilasa. Un pretratamiento local con piridoxal-5-fosfato, -- puede contrarrestar parcialmente la potenciación.

La acción convulsiva de la metionina-sulfoximida puede tener lugar a través de un desarreglo en el metabolismo del glutamato, inhibiendo la glutamínsintetaza, responsable de la conversión de ácido glutámico a glutamina.

Ensayos recientes muestran importantes variaciones en -- los niveles de ácido glutámico cerebral producidos durante fases preconvulsivas y tónicas de varios ataques provocados experimentalmente. Estos cambios son particularmente importantes como punto de partida al estudio de los ataques cerebrales; dichos trabajos experimentales nos dan la posibilidad de conocer el papel -- que representa el ácido glutámico en la clínica de la epilepsia-- (1) (23).

Se piensa que algunos anticonvulsivantes como la difenil hidantoina, promueven la conversión de ácido glutámico a glutamina, AGAB y alfacetoglutárico, la difenilhidantoina provoca también decremento en los niveles de ácido glutámico e incremento de los niveles de glutamina (29).

En términos de energía metabólica general, el cerebro es de todos los órganos del cuerpo, el consumidor más activo de energía, éste hecho se refleja en el gran suministro de sangre y oxígeno. Al ser la glucosa la principal fuente de energía metabólica, ésta es abastecida por el flujo sanguíneo cerebral.

Se ha encontrado que la demanda cerebral consume cerca del 20% del rendimiento total cardíaco, utiliza el 20% del consumo total de oxígeno del cuerpo y emplea no menos del 50% del total de glucosa.

También se ha estimado que el cerebro adulto consume 75-mg. de glucosa y 50 ml. de oxígeno por minuto y se ha calculado que cerca del 65% de la glucosa sanguínea se usa como energético.

La gluconeogénesis no se ha demostrado aún en el cerebro y la poca glucosa y glucógeno que están presentes se encuentran en los espacios extracelulares (1) (20) (23).

Las evidencias de que la glucosa es el energético primordial, deriva de los experimentos sobre hipoglucemia inducida ya sea por hepatectomía o mediante la administración de insulina. En éstos experimentos, el descenso de las cifras de glucemia se-

correlacionó con un desarreglo cerebral que fluctuó desde una leve alteración del comportamiento, hasta el coma. Este efecto sobre el sistema nervioso central puede ser corregido por completo mediante la administración de glucosa, maltosa o manosa; éstos dos últimos carbohidratos son convertidos a glucosa. El coma insulínico daña en forma irreversible al cerebro debido a que se empiezan a utilizar aminoácidos vitales y lípidos en un esfuerzo para mantener el metabolismo cerebral, considerando también otras reservas como el ATP y la fosfocreatina (1) (20).

Es importante mencionar éstos puntos, pues mientras otros órganos del cuerpo son capaces de utilizar una variedad de alternativas de combustibles (azúcares, grasas y aminoácidos), las neuronas pueden sólo usar glucosa sanguínea, de tal manera que en su estado normal es casi completamente dependiente del metabolismo de los carbohidratos para propósitos de energía; sólo muy pequeñas reservas de glicógeno y glucosa pueden ser almacenados, ya que es esencial para su funcionamiento, el flujo libre y continuo de esas moléculas. Así, el permanente flujo sanguíneo cerebral y el rendimiento cardíaco total aseguran un adecuado abastecimiento de glucosa y oxígeno (20) (23).

Se ha visto que la estimulación eléctrica en el cerebro del cerdo de guinea produce un agotamiento de glucosa; también se conocen agentes convulsivos que causan una baja de la glucosa en el cerebro de gato, de tal forma que el bajo nivel de glucosa puede actuar limitando la intensa actividad eléctrica cerebral.

Es posible que la estimulación eléctrica en éste caso pueda alterar el nivel sanguíneo del cerebro y quizás durante el ataque haya un marcado incremento en el metabolismo cerebral del foco cortical del ataque (23).

La energía que proporcionan los compuestos fosfatados es indispensable para la expulsión de sodio y la entrada de potasio.

Una deficiencia en la producción de energía del metabolismo celular, trae como consecuencia, en el funcionamiento de la bomba Na-K, una acumulación de sodio según se ha sugerido. Así, la epileptogenicidad se podría atribuir a una falla de la bomba celular.

La inestabilidad de la membrana excitable, -característica del foco epiléptico-, se puede explicar por causas relacionadas con el sistema de transporte.

La acumulación del ion sodio se ha considerado como característica de una "célula enferma" pues la despolarización -- hasta el agotamiento del potencial de membrana celular resulta del aumento de la permeabilidad del sodio y su influjo celular. La excesiva acumulación del sodio intracelular ocasiona hiperexcitabilidad (23) (28).

Cuando se incuban partes de corteza cerebral epileptogénica humana, muestran acumulación de sodio intracelular y descenso de potasio intracelular, lo que no sucede con la corteza cerebral normal (23).

La difenilhidantofina y el fenobarbital pueden actuar improvisando un mecanismo que sustituye de alguna forma y ayuda a la -- bomba de sodio y de potasio en la corteza cerebral y otros tejidos, de ratas, por ejemplo. También pueden restaurar la proporción anormal de sodio y potasio producida por el digitalis (valores altos) - y oubain (valores bajos) a sus valores normales (28).

La acción excitatoria de la difenilhidantofina (DFH), puede explicarse por su influencia en la regulación de la enzima Na-K-Mg ATPasa. La acción depresora de la DFH se explica por su carácter - inhibidor o excitador de la enzima Na-K-Mg ATPasa, según la relación de sodio-potasio sea (50:1) ó (5:1) e interviene siempre en - la reducción de la concentración de sodio.

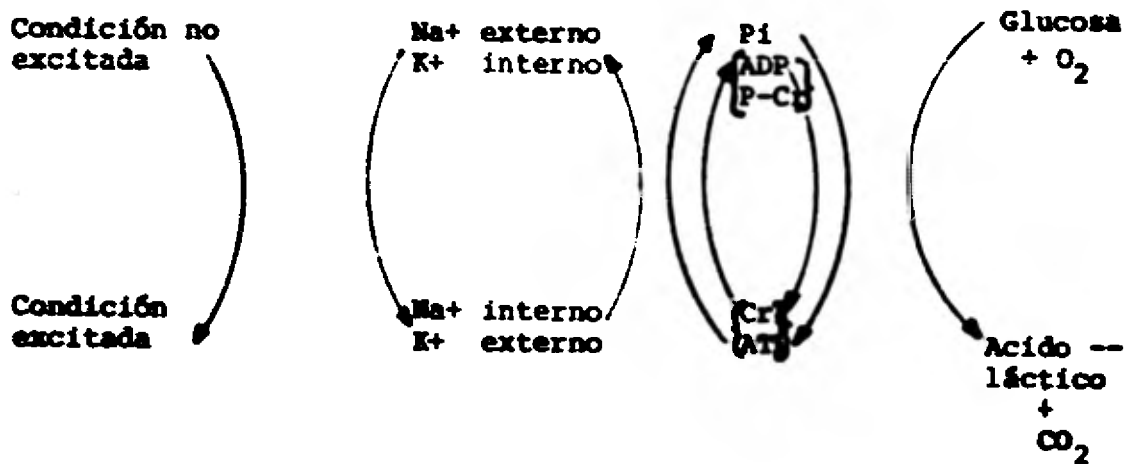
Durante los ataques, que estimulan la actividad enzimática, el contenido de sodio de la neurona excitable, aumenta, en condiciones normales, el binomio sodio-potasio se mantiene bajo.

El transporte de sodio hacia afuera de la célula, y de potasio hacia adentro, se activa debido al aumento de la acción enzimática; éstos cambios estabilizan la membrana y previenen el disparo del ataque.

Por tanto, se comprende la acción de éste anticonvulsivante como excitatoria e inhibitoria: en pequeñas dosis, inhibe la enzima Na-K-Mg ATPasa, crea un incremento de sodio intracelular y un decremento en la concentración de potasio intracelular. En grandes dosis, la DFH, así como el fenobarbital y la trimetadiona, no de--

prime la oxigenación del tejido cerebral y baja la concentración de xilosa; sin embargo, eleva las concentraciones de glucosa y - glicógeno en el cerebro cubriendo así las necesidades energéti-- cas en el equilibrio de la membrana.

Por medio de evidencias experimentales se ha comprobado-- que la DPH incrementa la síntesis de proteínas, pero la disponi-- bilidad de éstas como fuentes de energía no se encuentra bien de-- finida, contrariamente al ciclo ya determinado, de los fosfatos.



En el esquema inmediato anterior, se puede observar como las --- sustancias del metabolismo celular aseguran la continua sínte-- sis de la fosfocreatina cuya degradación permite la transferen-- cia enzimática de ADP a ATP. Esta parte de la energía almacenada como ATP, se reserva para proveer el combustible necesario para la activación de la bomba iónica que determina el potencial de - reposo de la membrana. En el proceso normal, durante la excita-- ción los iones de sodio penetran en la célula activando especifi

camente la ATPasa que es capaz de actuar sobre el ATP produciendo energía suficiente para la expulsión de éstos iones. Si alguno de estos factores priva a la membrana de su energía, inducen también, su despolarización (27).

Los cambios producidos por el fenobarbital ya sean inhibitorios o excitatorios pueden ser causados por el efecto directo en el incremento o disminución de la producción de ATP, modificador de los cambios de flujo de sodio y potasio a través de la membrana, aunque el efecto de los barbitúricos sigue sujeto a numerosas revisiones (23) (28).

En el estudio neuroquímico de la epilepsia, los mecanismos fundamentales de los transmisores sinápticos revisten particular importancia.

Es atractiva la idea de hurgar en un posible desarreglo en los mecanismos pre ó postsinápticos involucrados en la neurotransmisión, que pudiera conducir a una excesiva excitación o a una inadecuada inhibición provocando una actividad neuronal desorganizada. Este desarreglo intervendría, tanto en el mecanismo propio de las convulsiones epilépticas como en la acción de los anticonvulsivantes que inhibieran o contrarrestaran la excitación, de tal modo que bloquearían o modularían los efectos de la transmisión sináptica entre dos grupos específicos de neuronas (17) (21) (28).

El disparo y dispersión de la actividad epileptogénica hacia las neuronas vecinas normales a través de la transmisión -

sináptica, está bajo estudio para revisar los conocimientos del papel que juegan los neurotransmisores particularmente en la corteza cerebral y en relación al mecanismo de los anticonvulsivantes.

Para este trabajo, se seleccionaron neurotransmisores de acción opuesta: una inhibitoria y otra excitatoria, considerando así, las posibles alternativas de modo de acción.

Acido gamma amino butírico (AGAB). Dada la acumulación de evidencias, se acepta en general que el AGAB funciona como un inhibidor específico (transmisor de la función neuromuscular) y su acción inhibitoria se ha comprobado en las terminales nerviosas del músculo y en los receptores de estiramiento de los crustáceos, así, aplicado localmente, el AGAB inhibe los efectos de la estimulación de los nervios en las uniones neuromusculares de los crustáceos.

El AGAB parece ser el componente inhibitorio más potente: extraído del sistema nervioso de la langosta, se encuentra en gran cantidad en los cuerpos neuronales y en los axones inhibitorios donde la acumulación es mayor (1) (14) (32).

Entre los aminoácidos, éste compuesto es el único que se sintetiza casi exclusivamente en el cerebro y en el cordón espinal. Se localiza principalmente en el sistema nervioso central de los mamíferos. Si se le compara con el ácido glutámico se observa que difiere tan sólo en un grupo químico. Estos pequeños -

cambios en la estructura molecular producen efectos fisiológicos completamente diferentes: mientras que uno es excitador, el otro es inhibidor (14) (23).

Esencialmente son tres las enzimas que intervienen en el metabolismo del AGAB:

Glutámico-descarboxilasa (GAD). Es la enzima responsable de la conversión de ácido l-glutámico a AGAB. No se ha demostrado la reversibilidad de ésta reacción.

Ha sido purificada a partir del encéfalo de ratón, tiene un pH óptimo aproximadamente de 6.5 y su acción requiere de fosfato de piridoxal; se ha observado que se puede inhibir por diferentes aniones y la posibilidad de que las concentraciones de cloro controlen la formación de AGAB. La producción de AGAB se equilibra enzimáticamente en forma de homeostasis durante los períodos de utilización alterada.

Acido gamma amino butírico transaminasa (AGAB-T). Esta enzima, a diferencia de la anterior, se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos. Tiene un pH óptimo de 8.2 y también requiere fosfato de piridoxal. Efectúa la transaminación del AGAB que es una reacción reversible.

Semialdehído succínico deshidrogenasa (SSDH). Esta enzima encefálica tiene una alta especificidad de sustrato y un pH aproximado de 9.2, utiliza NAD como cofactor (1) (22) (23).

Diversos investigadores pretenden demostrar que muchos de los efectos farmacológicos y funcionales del AGAB se pueden atribuir a los cambios de las cifras encefálicas de ésta substancia.

Ya que la GAD y la AGAB-T dependen del fosfato de piri--doxal, no es sorprendente que algunos agentes farmacológicos y - ciertas condiciones anormales puedan afectar a esta coenzima y - provocar alteraciones en el contenido de AGAB en el encéfalo.

El AGAB se forma por descarboxilación alfa del ácido l--glutámico, reacción catalizada por la GAD, enzima presente en el sistema nervioso de los mamíferos y en el tejido retiniano. El - precursor del AGAB, el ácido l-glutámico, puede ser formado a -- partir del ácido alfa oxoglutarico mediante la transaminación -- con la AGAB-T o con amoniaco produciendo semialdehído succínico- y regenerando ácido glutámico; su entrada al ciclo de Krebs como ácido succínico es a través de la oxidación del semialdehído suc- cínico por la acción de la SSDH.

En los sistemas donde decrecen los niveles de AGAB se ob- serva la inhibición de la GAD por falta de la coenzima, o bien - por su inactivación produciendo efectos convulsantes. Los ataques producidos por la inhibición de la GAD parecen ser de epilepsia- sensorial inducida (como los ataques audiológicos).

En los lactantes, una alimentación deficiente en vitami- na B₆ puede conducir a convulsiones que responden bien al trata- miento con piridoxina (5) (23).

El descubrimiento de que las convulsiones producidas por hidrazidas podrían ser prevenidas por la administración parente- ral de diversas formas de vitamina B₆ ha sugerido que algunos -- sistemas enzimáticos que requieren fosfato de piridoxal como co-

enzima, están inhibidos y que la disminución en la actividad de ésta enzima está relacionada en alguna forma con la producción de convulsiones observadas.

Las convulsiones producidas por hidrazidas fueron acompañadas por la disminución sustancial de las cifras de AGAB y se estudió también la reducción de la actividad de la GAD en diversas zonas del encéfalo; otros estudios señalan que el aumento en las cifras del AGAB, inducido por medicamentos, puede ser vir para suprimir un exceso o un desajuste en la llegada de los impulsos excitatorios en alguna zona desconocida del sistema -- nervioso central.

Otro de los fármacos de acción opuesta al AGAB es la -- benzilpenicilina, que posee acción convulsante (5) (23).

La secuencia bioquímica de glutamato a AGAB, actúa como un mecanismo neurotransmisor al igual que las aminas biogénicas; involucran un aminoácido precursor (tirosina, triptófano y glutamato, cuyo primer paso de transformación es una reacción de -- descarboxilación (DOPA, serotonina ó AGAB) y el producto entonces formado será el neurotransmisor (15) (23).

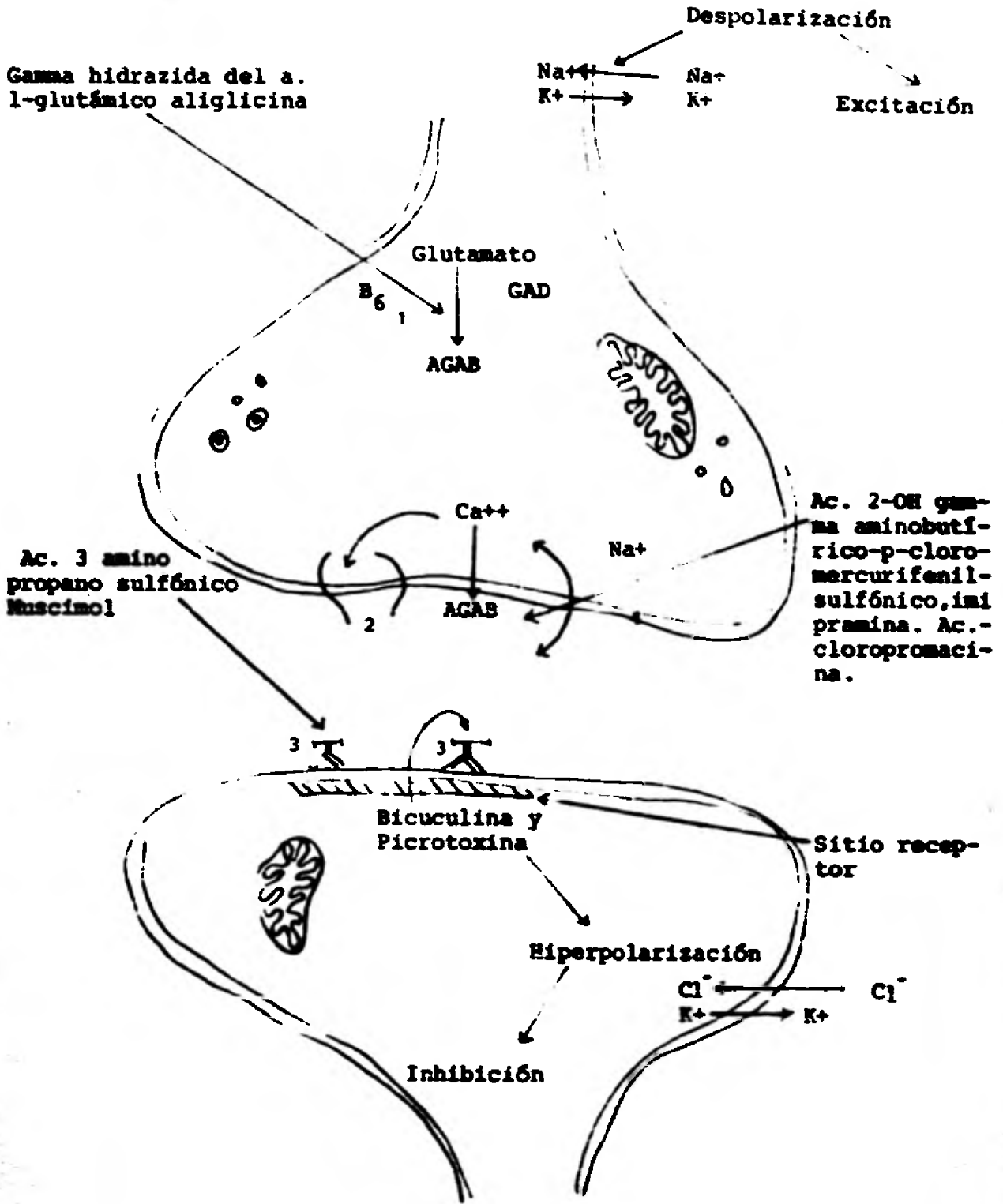
Un sistema de sobretoma de alta afinidad, recicla el -- AGAB y provee a la neurona presináptica para la síntesis del ácido glutámico, que por descarboxilación enzimática sintetiza -- AGAB inhibiendo la transmisión en la membrana postsináptica (9) (29).

Estudios recientes muestran que el AGAB aplicado direc-

tamente sobre la corteza motora tiene un efecto antiepiléptico-localizado. En ratones convulsionados por la ingestión de DDT,- el fenobarbital los protege de estertores y temblores. Esta protección es referida al incremento significativo del AGAB cerebral producido por la droga.

El agotamiento cerebral del AGAB causado por el DDT, no es balanceado, en cambio por la pirimidona debido a que no puede restaurar los niveles normales del AGAB por lo que ésta no protege a los animales de las convulsiones inducidas por el DDT.

Las sales de sodio de la pirimidona,-al contrario,- si restauran el contenido de AGAB a sus niveles normales previamente reducidos por isoniazida (cuando el agotamiento fue pequeño) en este caso, el efecto protector de la pirimidona es débil (28) (29).



SINAPSIS AGABINERGICA

La figura anterior representa la función postsináptica inhibitoria del AGAB en el sistema nervioso central.

1.- Síntesis enzimática. La enzima glutámico-descarboxilasa (GAD) puede ser inhibida por numerosas hidrazidas. Parece ser que éstos agentes actúan principalmente como antagonistas -- del piridoxal y, por tanto, resultan muy inespecíficos. La gamma hidrazida del ácido glutámico y la alilglicina son los inhibidores más selectivos de la GAD pero no son del todo específicos.

2.- Liberación. La liberación del AGAB como la de otros transmisores parece depender de los iones de calcio. En la actualidad no se conocen inhibidores selectivos de la liberación del AGAB.

3.- Interrelación con receptores postsinápticos. La bicuculina y la picrotoxina bloquean la acción del AGAB en los receptores postsinápticos, el ácido 3-amino-propano-sulfónico y Muscimol, un derivado alucinógeno del indol, supuestamente son eficaces antagonistas del AGAB en los receptores post-sinápticos.

4.- Recaptación. En el encéfalo, el AGAB es captado en forma activa en las terminaciones presinápticas por un mecanismo que depende del Na^+ . Numerosos compuestos inhiben éste mecanismo de captación, como el ácido 2-OH-gamma-amino-butírico, ac. p-cloro-mercurio-fenil-sulfónico, la clorpromacina y la imipramina; éstos agentes no son específicos en sus efectos inhibitorios.

Acetilcolina. Es sintetizada a partir de colina y de acetilcoenzima A (acetil-coA), reacción catalizada por colinacetiltransferasa, de los sistemas colinérgicos, dado que uno de los precursores, acetil-coA requiere de energía para su formación. La síntesis del transmisor es un proceso endergónico.

La enzima sintética colinacetilasa y la enzima metabólica acetilcolinesterasa se han encontrado en proporciones normales en áreas de la corteza cerebral, hipocampo, tálamo, cordón espinal y cerebelo.

En relación a la localización celular de la colinacetilasa, la máxima actividad se ha encontrado en el núcleo caudado, en la retina, en el epitelio de la córnea y en las raíces espinales ventrales; en el interior de la célula se encuentra predominantemente en la fracción mitocondrial.

"In vivo", la enzima se encuentra presente en el citoplasma de las terminales nerviosas y no en las vesículas (6) (15).

La rapidez de la producción de acetilcolina por medio de la actividad de la colinacetilasa, es mucho más lenta que la velocidad con que el transmisor puede ser destruido por la acetilcolinesterasa ya que ésta última se encuentra ampliamente distribuida y es extremadamente activa. Sin embargo, las velocidades de síntesis en la corteza cerebral son suficientes para mantener los requerimientos de acetilcolina.

El flujo de sodio y de potasio es esencial para la captación de colina y para la acumulación de acetilcolina. El transmi

tor excitatorio liberado se combina con la membrana postsináptica para producir en un punto una despolarización que se da como un potencial postsináptico excitatorio a través del incremento en la permeabilidad de la membrana a los iones con influjo de sodio y eflujo de potasio (22).

La acetilcolinesterasa, responsable de la hidrólisis del transmisor, está ampliamente distribuida no sólo en el mecanismo nervioso sino también fuera de él, presumiblemente para asegurar que el transmisor "fugado" sea prontamente destruido; la reacción es la hidrólisis del ester, formándose colina y acetato.

El transmisor es efectivo particularmente en las membranas de las terminaciones nerviosas. La colinacetilasa se encuentra en el citoplasma de las terminales nerviosas, la acetilcolinesterasa está asociada en las membranas celulares de todas clases (sinaptosomales, axonales y gliales), la acetilcolina está localizada generalmente en las vesículas sinápticas y en el citoplasma sinaptosomal (6) (14).

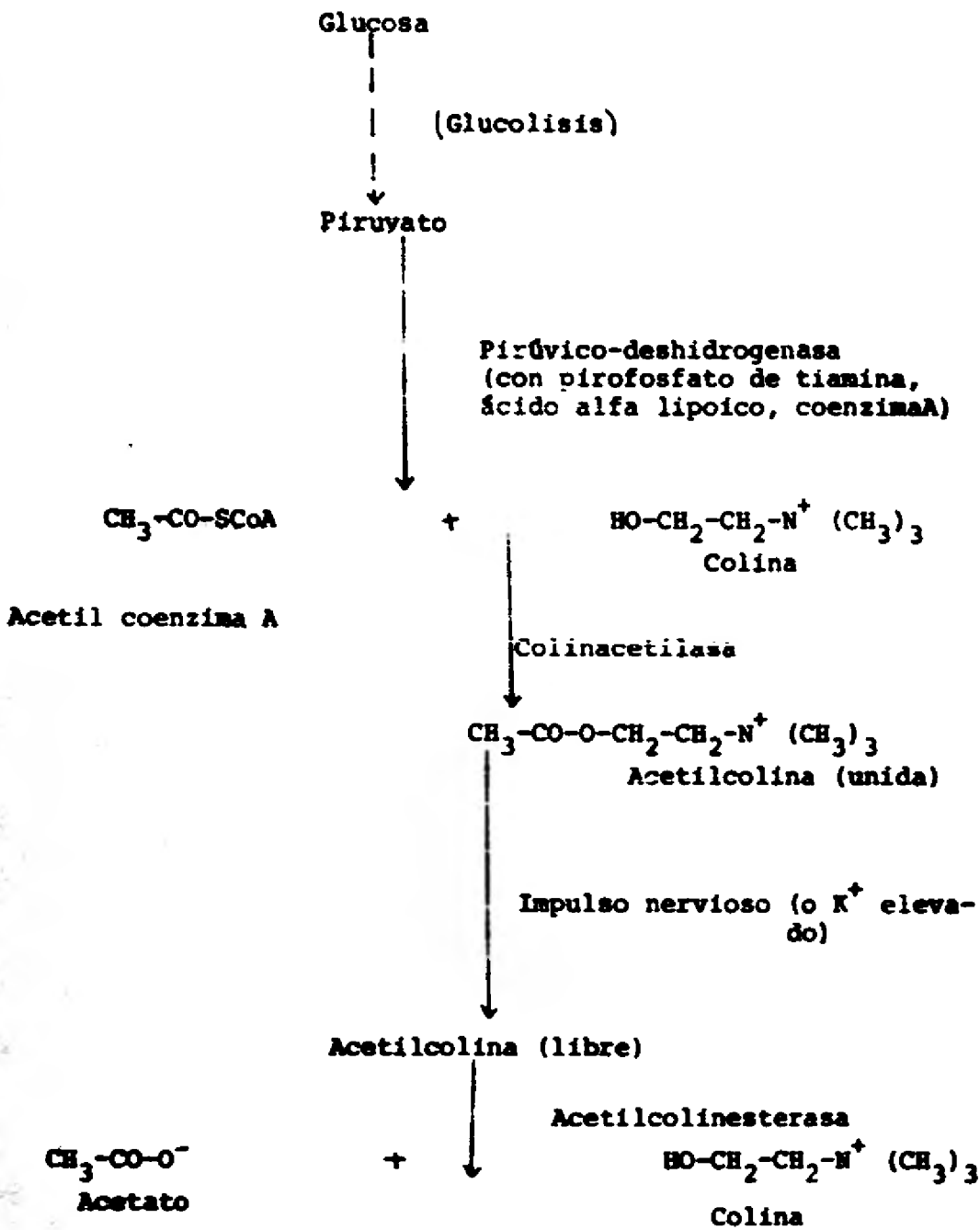
Estudios de Mc Intosh, Birks y cols. y por Collier, empleando el ganglio cervical del gato, han proporcionado datos para las siguientes conclusiones:

debido a que no existe cambio alguno en el contenido total de acetilcolina en el ganglio durante la estimulación a frecuencias normales, se hace evidente que el estímulo eléctrico no sólo libera al transmisor, sino que también estimula su síntesis.

La colina es el factor limitante de la velocidad de síntesis

sis de la acetilcolina.

En el ganglio caudado "in vivo", es necesario el Na^+ para la síntesis y almacenamiento óptimos de la acetilcolina, el calcio también es necesario para su liberación.



METABOLISMO DE LA ACETILCOLINA (6)

La acetilcolina recién sintetizada parece que se libera-- con mayor facilidad a través de la estimulación nerviosa que la acetilcolina almacenada. Aproximadamente la mitad de la colina -- producida por la actividad de la acetilcolinesterasa se utiliza - para hacer nuevamente acetilcolina.

Se infieren tres depósitos de acetilcolina(ACh) en el ganglio: de reserva, considerada intracelular que se libera por la - despolarización producida por el potasio, ACh de depósito liberada por impulsos nerviosos y ACh estacionaria, que no es liberada.

Experimentos morfológicos tienden a apoyar el papel de almacenamiento que juegan las vesículas, mas que el de constituir una fuente inmediata de acetilcolina (6).

Los niveles de acetilcolina, enlazada (inactiva) y libre (activa), varían directamente en función de la actividad eléctrica del tejido. Se han señalado algunos aspectos de la acetilcolina en la epileptogénesis; un disturbio en su metabolismo puede estar relacionado con la iniciación y dispersión de los ataques epilépticos, de tal forma que se han demostrado incrementos de acetilcolinesterasa. Se presupone también el incremento de acetilcolina en las áreas epileptogénicas del cerebro, tanto en el hombre como en animales de laboratorio.

Los ataques inducidos por aplicación local de compuestos-anticolinesterasa, se han atribuido a un exceso de acetilcolina - en las sinapsis excitatorias, así, el incremento de los niveles-- de acetilcolina cerebral están asociados con una mayor susceptibil

lidad a los ataques. En el mono y en el hombre, las convulsiones pueden ser iniciadas por la administración de acetilcolina ésta y su enzima metabolizante, la acetilcolinesterasa, se han encontrado en grandes cantidades en el foco epiléptico cortical, comparando con alguna región cortical adyacente (1) (6) (23).

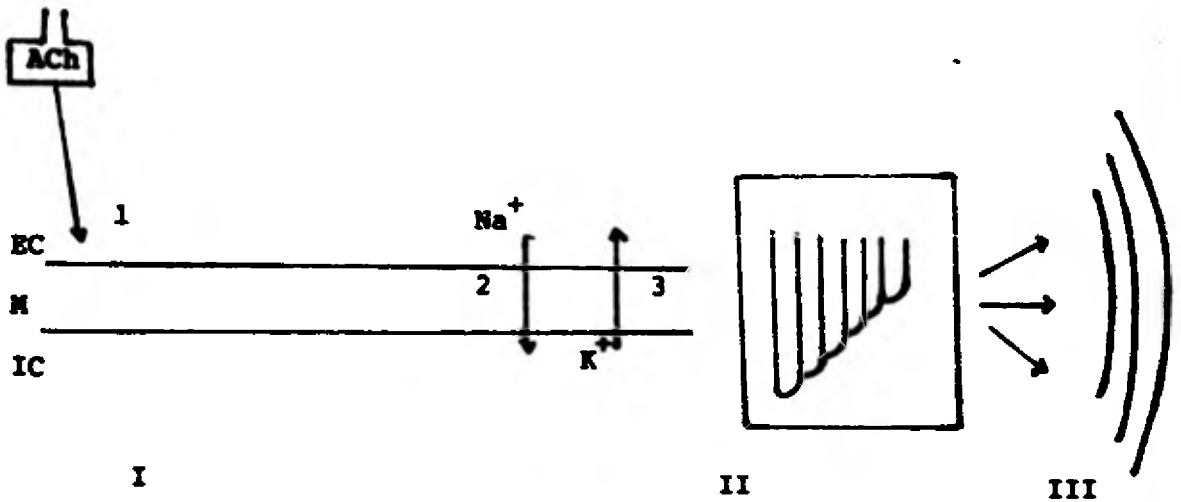
La participación de la acetilcolina en el desarrollo de los ataques a nivel celular se puede resumir hipotetizando que en el tejido patológico el efecto descansa específicamente en su baja capacidad para retener y enlazar acetilcolina con glutamina y asparagina, disminuyendo, por lo tanto, la acetilcolina libre.

La acetilcolina es un transmisor excitatorio de las sinapsis, entre el nervio y el músculo, porque facilita el transporte de carga positiva. Los iones de sodio cargados se mueven al interior de la célula despolarizando la membrana en el potencial de reposo, que es negativo.

El fenobarbital exhibe una acción bifásica. En bajas concentraciones estimula la síntesis de acetilcolina libre y en altas concentraciones deprime la síntesis de acetilcolina, es decir, al descender los niveles de síntesis de acetilcolina, el fenobarbital estabiliza las membranas y previene el disparo de los ataques debido al decremento en la transmisión sináptica (28).

La difenilhidantoina en bajas concentraciones produce efectos excitatorios debido a la liberación de éste transmisor. Estimula la liberación de acetilcolina de las terminaciones del nervio parasimpático, en la pared del músculo gastrointes

tinal (músculo liso), en el cordón espinal y en el cerebro.



Se postula que la participación de acetilcolina en el desarrollo de los ataques a nivel celular:

I. En una membrana excitable M, las oscilaciones del potencial de membrana y un potencial bajo de excitación, resultan principalmente de :

1- Cantidades aumentadas de transmisor excitatorio o cantidades disminuidas de transmisor inhibitorio.

2- Falla en el abastecimiento de energía.

3- Interferencia del transporte activo de sodio y potasio entre los compartimentos extracelular (EC) e intracelular (IC).

II. Como consecuencia se generan descargas en pico, repetitivas y espontáneas.

III. Si la actividad comienza suficientemente intensa y prolongada, puede seguir y guiar el desarrollo del estallido de un ataque al dispersarse a neuronas normales adyacentes (23).

En cortes de cerebro animal pre-tratado con fenobarbital y difenilhidantoina, se ha encontrado que contienen acetilcolina enlazada, -que se incrementa durante el curso de incubación-, con la reducción paralela de acetilcolina libre que produce la excitación.

La trimetadiona podría actuar previniendo el incremento de la síntesis o liberación de acetilcolina inducida por el pentilentetrazol en el sistema nervioso central (28) (29).

Calcio.

Los iones de calcio juegan un papel determinante en las sinapsis periféricas colinérgicas, ejercen una acción presináptica sobre la liberación de acetilcolina pero no actúan directamente sobre la conducción nerviosa.

Una falta de calcio, en forma iónica, produce un bloqueo en la transmisión sináptica, sin que por ello se malogre la conducción nerviosa en las terminales o preterminales de las ramas del axón.

Es necesario una baja cantidad de magnesio para la liberación óptima de acetilcolina. Sin embargo, altas concentraciones de magnesio antagonizan la acción del calcio al reducir la producción de acetilcolina.

Se ha postulado que el calcio participa no sólo en la -

liberación de la acetilcolina, sino también en la liberación de otros transmisores.

La sencilla hipótesis de la función esencial del calcio, establece que la despolarización de la terminal nerviosa pulsa la apertura de canales especiales de la membrana a través de los cuales tiene lugar un influjo de calcio externo. Cuando se presenta éste influjo, se libera el transmisor químico, es decir, la liberación del transmisor depende de la concentración externa de calcio.

Las investigaciones de Katz y Miledi (1970) sobre la sinapsis del calamar gigante (*Loligo vulgaris*), confirman la presencia del calcio durante la liberación del transmisor, seguida de la despolarización terminal presináptica (2) (8)

Hemsworth y Mitchell, por su parte, observaron que al omitir el Ca^{2+} se reduce la liberación espontánea de acetilcolina entre 45 y 60%, duplicando la concentración de calcio, la acetilcolina se incrementa entre 15 y 25%.

Ahora, se cree que el calcio participa en todos los mecanismos de liberación del transmisor, se considera como un eslabón general de todos los procesos que requieren excitación.

La escasez de iones de calcio se ha relacionado con una reducción significativa en el eflujo de AGAB; la despolarización causada por glutamato se acompaña, también, de un influjo acelerado y un eflujo disminuido de éste ion.

A propósito de la función que tiene el calcio iónico en-

la regulación y liberación de transmisores, excitabilidad de la membrana, transmisión sináptica y estimulación de la actividad de la ATPasa (relacionada con el secuestro de calcio iónico), es entonces factible que las concentraciones neurales de dicho ion desempeñen un papel importante en la etiología de desórdenes convulsivos y, a la vez, en los mecanismos que los inhiben.

Con el anterior argumento, puede pensarse que la difenilhidantoina decremente la permeabilidad de la membrana al flujo de calcio iónico y de ésta forma restablecer el potencial, explicando así su efecto inhibitorio.

CAPITULO III

DISCUSION

Ya que los mecanismos de las propiedades epileptogénicas del tejido nervioso no se conocen y los datos revisados en relación a las drogas antiepilépticas y su acción "in vitro", en animales de laboratorio, son extremadamente fragmentarios, es posible interpretar los cambios ocurridos en cortes de tejido nervioso epileptogénico como la causa del estado patológico ó "anormal".

En cuanto al origen del foco epileptogénico se podrían aceptar como viables dos ideas:

- 1). Que el estallido del foco epileptogénico se inicie a partir de una neurona normal que se disparara anormalmente.
- 2). Que surja de una neurona denominada "epiléptica" o "anormal".

Ambos puntos de vista han recibido considerable atención comparados con la idea de que el foco se mantenga por agregados neuronales. Esto se debe a que pueden existir:

El encendido de neuronas normales por medio de influencias exógenas que disparen el estallido neuronal; la despolarización e hiperpolarización de la membrana en el flujo anormal de iones (puede suponerse, aquí, un influjo de iones calcio en el incremento de la conductancia); así mismo, se tomarían en cuenta factores intrínsecos de las neuronas, tales como rasgos morfoló-

gicos que se reflejan en anomalías electrofisiológicas. (8).

Ahora bien, se sabe que el problema de hallar una explicación del posible mecanismo ocurrido, implica una gran variedad de alternativas, determinadas éstas por el tipo de anticonvulsivante. La dosis empleada puede presentar fenómenos como los mecanismos bifásicos y el tipo de enfermedad que se esté tratando.

Es posible postular diferentes modos de acción de los agentes antiepilépticos. Primeramente, se advierte que estos agentes farmacológicos puedan tener una influencia directa sobre el metabolismo oxidativo, visto como un generador de energía celular. También se puede visualizar como sigue: sin modificar el metabolismo original, al nivel de potencial de energía, los antiepilépticos podrían incrementar esta energía directamente relacionada en el control de la distribución iónica activa y modificarían la excitabilidad de la célula.

Con el uso de radioisótopos se observó un incremento "in vivo" de la expulsión activa de Na^+ intracelular bajo la acción de la difenilhidantoina, lo cual se puede usar como un argumento en ésta hipótesis.

La diferencia en la composición iónica existente entre los compartimientos extra e intra-celular es el resultado del movimiento pasivo y activo en el que la energía depende del metabolismo aeróbico. Los compuestos fosforilados actúan como donadores de energía, implica que cualquier agente extraño modificará las reacciones de fosforilación alterando el nivel metabólico de los tejidos nerviosos que influirán en el equilibrio iónico --

transmembrana y, por tanto, en su manifestación eléctrica.

" Es correcto pensar que los anticonvulsivantes influyen-- en el movimiento iónico neto y en la actividad eléctrica de los tejidos que circunstancialmente preservan sus propiedades funcionales "in vitro" (23) (27).

Enfocando la actividad anticonvulsivante en la transmisión sináptica de tal forma que se identificara el transmisor -- químico de las sinapsis en estudio, encontrándose además varios tipos de sustancias transmisoras, excitatorias o inhibitorias -- y un medicamento anticonvulsivante, éste afectaría a otro neurotransmisor. La acción de los antiepilépticos sobre la acetilcolina y otros neurotransmisores se puede expresar en términos del decremento de la "forma activa" del mediador químico, lo que terminaría en la estabilidad celular, bloqueando la transmisión sináptica (21).

Quizá otro mecanismo antagónico puede ocurrir si el tejido epiléptico está caracterizado por potenciales anormales de origen somático (dendrítico) de alta frecuencia y amplitud o por un incremento de los potenciales postsinápticos oscilatorios.

Dos alternativas enmarcan el problema: generar un modelo teórico que sea común al modo de acción de los anticonvulsivantes, o bien, tantos modelos como sitios de acción ocurran. (1).

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

Considerando las hipótesis expuestas como diversas posibilidades de dar una explicación a la acción de los anticonvulsivantes, la proposición, en síntesis, sobre el fenómeno epiléptico, partiría del origen del ataque, en donde el foco epileptogénico constituido por neuronas "normales" se disparase "anormalmente" por un factor extrínseco como la hipoglucemia.

La deficiencia de glucosa cerebral provocará una disminución en la síntesis de energía, dispersando la actividad excitatoria a neuronas adyacentes normales e iniciando así el ataque debido a la incapacidad de las neuronas para mantener su potencial de reposo. Una vez disparada la actividad sobre las neuronas, el proceso seguirá en actividad por factores de sostenimiento, entrando en acción un transmisor que siga permitiendo la excitación; podría ser en éste caso la acetilcolina libre. Como cualquier otro sistema, éste tendría factores limitantes que determinarían el término del proceso el cual llegará a su fin por el decremento de la excitación generalizada (8) (23).

Se puede afirmar que los anticonvulsivantes actúan básicamente mediando los procesos anormales del disparo de un ataque ocasionados por la morfología neuronal anormal (8).

En la perturbación del transporte y la forma de utilización de energía, los anticonvulsivantes pueden intervenir regu-

lando procesos que aumenten los niveles de glucosa cerebral para restablecer la hipoglucemia. Pueden incidir en el equilibrio electrolítico del movimiento iónico de Na^+ intracelular que se encuentra alterando la actividad eléctrica de la neurona (27).

A nivel de transmisión sináptica los anticonvulsivantes pueden aumentar los niveles de GABA, reconocido como transmisor inhibitorio, o bien disminuir los niveles de transmisores excitatorios como la acetilcolina libre (6) (23).

A nivel de los aminoácidos cerebrales intervienen en el decremento del ácido glutámico que se encuentra aumentado en los accesos convulsivos.

También se ha visto que en la dependencia del Ca^{++} para la liberación de los transmisores (excitatorios), los anticonvulsivantes decremantan la permeabilidad de la membrana al calcio iónico, explicándose con esto su efecto inhibitorio.

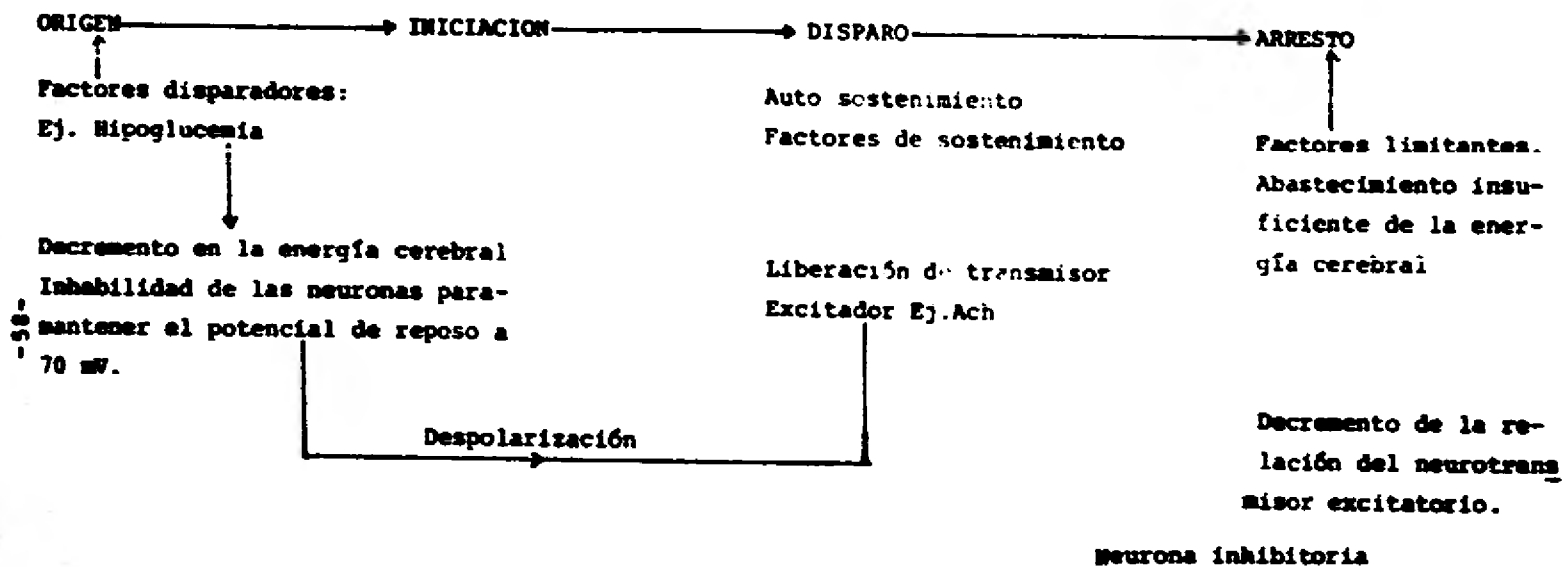
Se espera que este trabajo contribuya en alguna forma a comprender de manera general los aspectos básicos de la neurofarmacología y la conexión que tienen entre sí con los accesos convulsivos.

Finalmente se puede enfatizar que las hipótesis incorporaran muchos fenómenos previamente descritos que consisten en una multitud de observaciones sobre la actividad neuronal en el foco epileptogénico, es decir, que las hipótesis expuestas pueden ser comprensibles y viables en cuanto modelos que generen predicciones concretas sujetas a la comprobación experimental (8).

Poco epileptogénico:
Tumor cerebral
Disparo anormal

Neuronas normales

Auto-limitación



Ejemplo específico de varios eventos inducidos por hipoglucemia.

El esquema proporciona una fuente de información para resumir los eventos implicados en un ataque, pudiendo ser útil en la elaboración de hipótesis (23).

CAPITULO V

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper, J. R., Bloom, E. and Roth H. Robert

The Biochemical Basis of Neuropharmacology

Oxford, University Press, 1978.

2. Woodbury, Jasper, H. H. Ward A. A. and Pope, A. eds.

Basic Mechanism of the Epilepsies

Little, Brown, Boston Massachusetts. pp. 672-675.

3. Burger, Alfred

Medicinal Chemistry

New York Interscience

Tercera edición, tomo II, 1970. pp. 1368-1401.

4. Sayers, A. C.

"prediction of possible convulsive activity in man"

Pharmacol. Ther. (B) 1979; 5 (1-3) 535-8.

5. Cox, Barry and Lomax Peter

"brain amines and spontaneous epileptic seizures in the mongolian gerbil".

Pharmacol. Biochem. Behav. 3, 1976. pp. 263-67.

6. Bachelard, H. S.

Biología del encéfalo

Ed. El Manual Moderno, S. A. 1976, pp. 4-8.

7. Memoria del Quinto Congreso de Higiene Escolar

Secretaría de Educación Pública, pp. 101-109, 1976.

8. Schwartzkroin, P. A. and Wiler, A. R.

Mechanism underlying epileptiform burst discharge

Annals of neurology, Vol. 7. No. 2, feb. 1980, pp. 95-107.

9. Barker, L. Jefferly

"CNS depressants; Effects on post-synaptic Pharmacology"

Brain Research, Vol. 92, No. 1, 1975, pp. 35-55.

10. Adams Elijah

"Barbiturates"

Reprinted from Scientific American, Vol. 198, No. 1.

Jan. 1958.

11. Steinbach, J. H. and Stevens, C. F.

Neuromuscular transmission in frog neurology

A handbook, editado por Llinas and W. Prescht Sringer Verlag.

1976.

12. "Gating in sodium channels of nerve"

Bertil Hille in Annual Review of Physiology.

Vol. 38, pages 139-152, 1978.

13. "Interactions between intrinsic membrane protein and electric field. An approach to studying nerve excitability"

Charles F. Stevens in Biophysical Journal, Vol. 22, No. 2.

Mayo, 1978.

14. "Chemistry of synaptic transmission: assays and sources"

Edited by Zach W. Hall, Johan G. Hildebrand and Edward A. Kravitz.

Chiron Press, 1974.

15. Handbook of Psychopharmacology

Edited by Leslie L. Iversen, Susan D. Iversen and Solomon H. Snyder.

Plenum Press, 1975-78.

16. Smith, C.U.M.

El Cerebro

Alianza Universidad, 1974, pp.50-63, 130-151

17. Eadie M. J.

"The Pharmacology of anticonvulsiant drugs"

Proc. Aust. Assoc. Neurol. Vol. 15, pp. 51-84, 1978.

18. Goth, Andrés

Farmacología Médica

Edit. Mosby, novena edición, 1975.

19. Goldstein, Avram, Aronow, Lewis, Sumner, Kalman

Drug Action

Edit. Limsa, segunda edición, 1978.

20. Gallagher, Brian B.

Neuropharmacology and treatment of epilepsy

Neurology 25, 1975.

21. Krupp, P. and Monier, M.

Action of anticonvulsivants on cerebrospinal systems

Basle Switzerland

Pergamon Press, Ltd., 1973.

22. Axelrod Julius

Neurotransmitters

Scientific American, Sept. 1979, Vol. 241, No. 3

23. Singh, P. and Huot, J.

"Neurochemistry of epilepsy and mechanism of action antiepileptics"

D. of Pharmacology. Un Lavac Quebec, Canada, 1973.

Encycl. Pharmacol. Therap. Sec. 19, anticonvulsivants drug.

Vol. 1, Mercier J. (Ed) Pergamon Press, Oxford. Pp. 427-500.

24. Epilepsia

Vol. 18, Raven Press, dic. 1977.

25. Goodman, James E. P. Thoman y colabs.

Farmacología Médica

"fármacos eficaces en los trastornos convulsivos"

Ed. Interamericana, cuarta edición, pp. 166-184.

México, 1974.

26. Litter Manuel

Farmacología Médica

"Drogas anticonvulsivantes y relajantes musculares centrales"

Ed. El Ateneo, Buenos Aires, quinta edición, pp. 1013-1019.

1975.

27. Corriol, J. H. and Joanny, P. A.

Oxidative and electrolyte metabolism of nervous tissue in vitro

D. Physiology, Marseille, France.

C. R. Soc. Biol. 155-157-158.

(1961-1963-1964).

28. Vida, A. Julius and Gery, H. Elizabeth.

"Cyclic Ureides"

Medicinal Chemistry. A series of monographs, Vol. 15.

Academic Press, 1977, pp. 152-189.

29. Murray, Wallace J. and Lemot B. Kier.

Noncyclic anticonvulsivants

Academic Press, N.Y., 1971, pp. 578-609.

30. Ferner, Aldrer Willie, Edin, M. D.

A study of the idiopathic disease

Raven Press Publisher, N.Y. 1973.

31. Asratian, Ezras, Simonov, Pavel.

La Función del Cerebro

Ziii. Grijalvo, Colección Dina, 1968, pp. 17-60.

32. Grimm, Gottesfeldz, Wassermann I., D. Samuel.

"The level of ACAB in the brain and locomotor behavior"

Rev. Pharmacol Biochem Behavior, Vol. 3, No. 4, 1975, pp. 573-578.

33. Wenger, M. A., Jones, F. N., Jones, M. H.

Physiological Psychology

Holt, Reinhart and Winston, 1956.

pp. 21-38

34. Guyton, C. Artur

Tratado de Fisiología Médica.

4a Edición. Editorial Interamericana, S.A. de C.V.

México, 1971.

35. P. Farreras, Valentí y Ciril Rozman.

Medicina Interna

Tomo II 8a Edición, Editorial Marin S.A.

pp. 271-282.