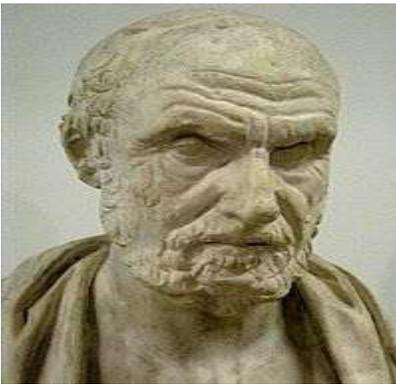


FISIOTAPOTOLOGÍA DE LA EPILEPSIA: USO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

¿Cuándo se iniciaron los tratamientos antiepilépticos?



Desde la antigüedad las bases de la epilepsia eran concebidas como producto de posesiones de dioses o espíritus. Aunque Hipócrates (460-370 antes de n e) en su tratado *Corpus Hipocrático* distinguió la histeria de la epilepsia, relación la epilepsia con la depresión(1) y, además, fue el primero en hacer una correlación anatomopatológica entre las convulsiones humanas y la

de los animales (ovejas y cabras afectadas y necropciadas).

El pensamiento mágico-religioso prevaleció hasta los siglos XIX y XX en que surgen figuras



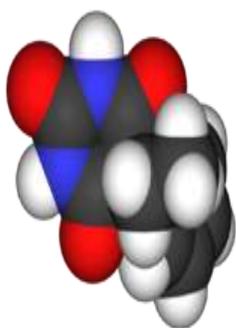
como el inglés John Hughlings Jackson(2), quien en 1873 definió la epilepsia como “descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la materia gris”. En 1881 junto a W Gowers publica un libro de “Epilepsia y otras enfermedades convulsivas crónicas” y clasifica las epilepsias por su origen(3).

Como es de suponer esta demora en identificar las verdaderas causas de la epilepsia provocó que los primeros tratamientos, en los siglos V y VI antes de ne fueran encaminados a una de las dos corrientes o tendencias existentes: la que atribuía esta “enfermedad” a entidades demoníacas y basados en esta su tratamiento era con “poderes mágicos y religiosos con el llamado *“tratamiento sobrenatural”* y por otra parte con el pensamiento Hipocrático en considerar que esta se

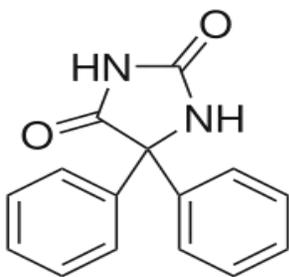
debía a un “humor flemático” que encontraba su tratamiento con cambios en la dieta y el sueño, lo que se denominaba “tratamiento natural”.

Como hemos descrito en el capítulo “Estigmas e historia de una enfermedad de todos conocidas”, la Edad Media de nuestra era no representó ningún avance, primero estaba el considerar esta enfermedad como contagiosa, lo que inducía a “escupir” ante la presencia de un paciente conocido con epilepsia. Luego más adelante en los siglos XVII y XVIII estos enfermos son ingresados en nosocomios donde eran internados considerados como signo de “insanidad mental”.

El tratamiento farmacológico como tal, comenzó en 1857 cuando el psiquiatra inglés John Locock descubrió de forma indirecta las propiedades antiepilépticas de los bromuros, utilizados en pacientes con crisis catameniales (en el curso de la menstruación). Los **bromuros** son compuestos donde el bromo actúa con estado de oxidación. También son las sales del ácido bromhídrico (HBr). Pueden ser iónicos, como el bromuro de cesio (CsBr), o pueden ser covalentes, como el dibromuro de azufre (SBr₂). Estos se usan como sedantes desde los siglos XIX y XX.



El primer barbitúrico, el barbital, fue sintetizado en 1902 por los químicos alemanes Emil Fisher y Joseph von Mering en Bayer. En 1904, Fisher sintetizó algunos compuestos parecidos, entre ellos el fenobarbital. Hauptmann introduce el fenobarbital que fue comercializado por primera vez en 1912, bajo la marca comercial Luminal.



La fenitoína fue sintetizada por primera vez por Heinrich Biltz en 1908. Biltz vendió su descubrimiento a Parke-Davis, que no encontró un uso inmediato para ella. En 1938, los científicos H. Houston Merrit y Tracy Putnam descubrieron su utilidad a la hora de controlar estados convulsivos, sin los efectos sedantes que acompañan al fenobarbital.

Con el fenobarbital y la fenitoina se manejaron durante largos años la mayoría de los pacientes con epilepsia, aunque quedaban algunos tipos de crisis como las ausencias, las mioclónicas, las crisis parciales complejas de difícil control y los espasmos infantiles sin controlar adecuadamente. En la década de los 60 a 70 del pasado siglo aparece la carbamazepina, las benzodiazepinas y el valproico., terminando de esta forma con el arsenal terapéutico conocido como “clásico” o “convencional”. Después de los 90 comienzan a aparecer una conjunto de fármacos tratando de controlar las crisis más difíciles, se destacan la oxcarbamazepina, el topiramato, lamotrigina, gabapentina, felbamato, vigabatrín, levetiracetam, lacosamida y otros. Todos estos salieron al mercado como fármacos muy prometedores en sus propiedades antiepilépticas y con pocos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central , y deben cumplir de los parámetros como, servir para el control de la epilepsia como tratamiento único en forma de monoterapia, producir bajos efectos tóxicos principalmente del SNC y nuevas formas de acción como la regulación de los canales de calcio o la acción en la vesícula proteica sináptica 2A (SV2A), extensamente distribuida en todo el cerebro y que se encarga de modular la exocitosis de las vesículas secretoras neurotransmisoras. .

¿Cómo se producen las descargas eléctricas que pueden originar las crisis clínicas de epilepsia?

En primer lugar debemos definir los términos de crisis eléctrica, crisis epilépticas, zonas de epileptogénesis y epilepsia :

Crisis eléctrica: Es una descarga del neuronal excesiva y paroxística que puede tener una traducción clínica o no. De tener un evento ictal se denomina crisis de epilepsia (ver concepto siguiente)(4)

Crisis epilépticas (ictus o evento ictal): Es un paroxismo de carácter temporal producido por excesivas descargas de las neuronas de la corteza cerebral, que ocasiona un evento discernible para la persona que está experimentando la crisis o un observador. Las manifestaciones clínicas de las crisis pueden tomar diferentes formas y varían según la

zona cortical afectada en el paciente por lo que reflejan las funciones de los tejidos corticales en los que se originan y propagan las excesivas descargas(4).

Zona de epileptogénesis: Es la zona neuronal que es propensa a la formación de las crisis eléctricas que llevan a crisis de tipo epilépticas(4).

Epilepsia: Es la reiteración o recurrencia de crisis de epilepsia en un mismo individuo sin causa real en el momento de producirse lleva a la epilepsia(5, 6).

Intercambio iónico en características fisiológicas:

El potencial de la membrana en reposo oscila entre -70 a -90 mV, cuando se activa y despolariza para llevar a cabo sus funciones, puede este potencial llegar a $+30$ mV o producir también despolarizaciones parciales (en las dendritas) con cambios que pueden bajar entre -40 y -50 mV, estos cambios de valores están en dependencia del estímulo. Cuando las neuronas se hacen más negativas con otro tipo de estímulo se consideran que están **hiperpolarizadas**.

En el potencial de reposo existe un equilibrio iónico, calcio (Ca^{++}), sodio ($Na,+$) y cloro (Cl^-) fuera de la membrana y potasio (K^+) con proteínas ionizadas en el interior. El potencial de reposo depende fundamentalmente del potasio. La membrana neuronal es, en reposo, solamente permeable al potasio.

En la **despolarización** neuronal normal hay varios mecanismos: entrada de sodio a la célula; entrada de calcio a la célula; entrada de cloro a la célula y salida de potasio.

Intercambio iónico en la zona de epileptogénesis

Vimos con anterioridad que existe una zona conocida (zona epileptogénica) que es donde comienza el proceso de la epilepsia, esta zona actúa generando diferentes cambios a nivel bio-molecular y se producen **por factores genéticos o por factores ambientales**. Los cambios del nivel molecular son seguidos por el reclutamiento de poblaciones neuronales que van cambiando localmente. Existe además un período de reorganización sináptica con la acción de factores homeostáticos y factores tróficos con mitosis desorganizada. Una despolarización desordenada y aumentada.

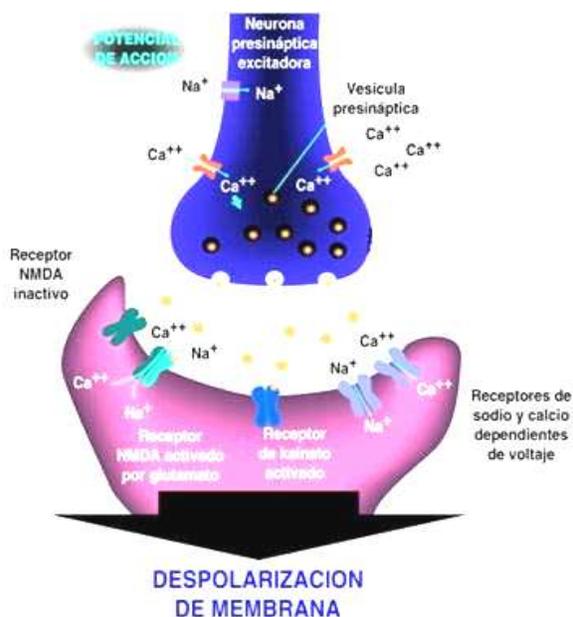
Las descargas excesivas producen crisis de epilepsia y excitotoxicidad. Las que pueden producir más daño neuronal, más despolarización y más crisis de epilepsia, de tal manera

se establece un círculo vicioso negativo en el que mientras más frecuentes se produzcan las crisis de epilepsia, habrá mayor daño neuronal, por lo que de no interrumpirse el proceso epiléptico se pueden llegar a ver cambios degenerativo irreversibles de la neurona.

Podemos resumir que en las zonas de epileptogénesis existe **excitación y despolarización desordenada**. Mientras más despolarización desordenada y aumentada se producen más cambios neuronales. De no interrumpirse el proceso de despolarización se pueden producir cambios degenerativos irreversibles de la neurona y muerte neuronal.

¿Cuál es la Importancia de los neurotransmisores?

Los neurotransmisores son sustancias químicas que permiten la propagación del potencial de acción entre las sinapsis. Existen principalmente dos neuro trasmisores excitatorios: el glutamato y el aspartato.



El más importante y conocido es el glutamato(7). En las neuronas localizadas en el foco epileptogénico que sufren fenómenos de despolarización de membrana, con aparición de potenciales de acción repetitivos y sostenidos, tanto durante la crisis como en el intervalo interictal interviene activamente glutamato, que interactúa con varios tipos de receptores postsinápticos. De estos el más importante es el NMDA (N-metil-D-

Aspartato), que sirve como compuerta para la entrada de iones como sodio y calcio, los cuales contribuyen a la despolarización sostenida de la membrana celular como se observa en la figura adjunta.

Las neuronas tienen tipos diferentes de receptores del glutamato en su superficie algunos de los cuales puede ser útiles para tratar las enfermedades neurológicas. La caracterización de estos receptores es compleja y continuada. Los receptores de Glutamato pueden ser divididos en **“Ionotrópicos” y “Metabotrópicos”**.

Receptores Ionotrópicos.

Los receptores Glutamato - Ionotrópicos: hay tres tipos de estos los que son distinguidos por su respuesta:

- Al AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-isoxazolepropionato).
- Al ácido kainítico,
- Al NMDA (N-metilo-D-aspartico).

Los receptores de Metabotrópicos: son una familia de receptores del glutamato que actúan indirectamente en los canales iónicos a través de un segundo sistema de mensajero. Las subunidades de los receptores Metabotrópicos de glutamato se describen con un sistema de anotación similar al de los receptores ionotrópicos de glutamato, sólo que la letra **"m"** aparece delante, como en el mGluR3.

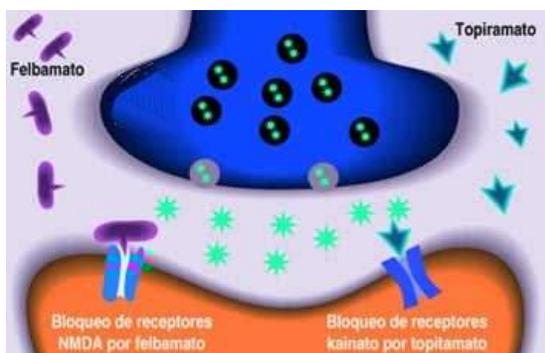
Como indica la tabla 1, los agonistas de estas subunidades metabotrópicas inducen las convulsiones, mientras los antagonistas de otros subtipos tienen las propiedades de los anticonvulsivos. Estas observaciones aumentan considerablemente la complejidad y dificultad de las investigaciones en esta área.

Tabla 1.

SUBTIPOS DE RECEPTORES METABOTRÓPICOS GLUTÁMICOS Y SU ACCIÓN EN LA EPILEPSIA

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Subtipos del Receptor	mGlu 1y5	mGlu 2 y 3	mGlu 4, 6, 7, y 8
Agonistas	Convulsivante	Anticonvulsivante	Anticonvulsivante
Antagonistas	Anticonvulsivante	Convulsivante	Convulsivante

Efecto de los FAEs con los receptores Ionotrópicos (NMDA y kainato).



Una forma de inhibir las descargas epileptiformes consiste en bloquear los receptores para glutamato, mediante compuestos como **felbamato**, que tiene actividad antagonista sobre los receptores NMDA y el topiramato que bloquea los

receptores de tipo kainato^{5,14}. Como se observa en el gráfico adjunto. También se puede observar como el topiramato y el fenobarbital bloquean los receptores de kainato

Neurotransmisores inhibitorios. GABA.

El ácido gamma-amino butírico (GABA) es un neurotransmisor aminoacídico que impide la génesis y propagación de las descargas neuronales que consisten en hiperpolarizar la neurona, lo que se realiza mediante:

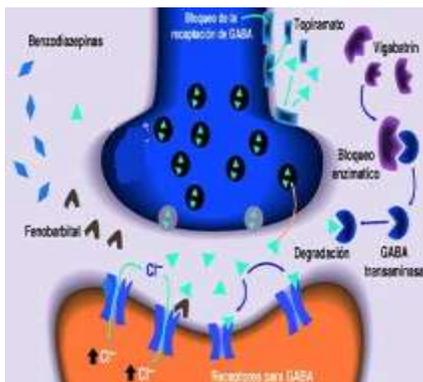
A) La activación de receptores tipo A, para el GABA, conocidos como GABA_A que permiten el paso de iones cloro (Cl⁻) al interior de la célula, disminuye el potencial

de reposo y hace que la célula sea menos excitable

B) El estímulo de receptores GABA tipo B producen un efecto similar, ya que se están ligados a la proteína G de la membrana y al ser activados producen la apertura de los canales de potasio (K⁺).

Estos mecanismos generan potenciales postsinápticos inhibitorios que se oponen a los potenciales postsinápticos excitadores, mediados por el glutamato. En los pacientes con epilepsia estos mecanismos están alterados lo que facilita la persistencia y diseminación de las descargas epileptiformes.

Efecto de los FAEs sobre el neurotransmisor GABA.



Para controlar las crisis epilépticas, otra de las vías sería el favorecer la acción de los mecanismos inhibidores, mediados por ácido gamma aminobutírico (GABA), entre los medicamentos que favorecen la acción del GABA por activación de sus receptores (GABAA) se encuentran:

Bezodiazepina y barbitúricos.

Activan los receptores GABA – A. Las benzodiazepinas tienen un receptor único en el canal cloruro/GABA que produce un efecto agonista.

Vigabatrin.

Bloquea la enzima GABA transferasa (encargada de degradar el GABA)

Tiagabine.

Inhibe la recaptación del GABA a nivel de la terminal presináptica y aumenta la disponibilidad del GABA en la sinapsis.

Ácido valproico, topiramato y gabapentina

No se conoce con exactitud, pero se les relaciona con el incremento en el funcionamiento de las sinapsis gabaérgicas

Acción de los FAEs en la inhibición a través del GABA.

Un grupo de FAEs actúa favoreciendo la acción de los mecanismos inhibidores, relacionados con la acción del GABA. Por diversas vías ayudan a que se estimulen los receptores GABAA y/o GABAB, aumentan la presencia y disponibilidad del GABA en las sinapsis o disminuyen la recaptación de este, estos fármacos se pueden ver resumidos en la siguiente tabla.

Otros neurotransmisores involucrados.

- El déficit de transmisión serotoninérgica y noradrenérgica se ha revelado como un mecanismo fisiopatológico en la epilepsia.

- Además, la gravedad de la epilepsia tiene relación con la gravedad del déficit de transmisión noradrenérgica
- Así, por ejemplo, la disminución de la actividad **serotoninérgica y noradrenérgica** facilita el proceso de kindling de los focos epilépticos, lo que aumenta la gravedad de las crisis e intensifica la predisposición a las crisis en modelos animales de epilepsia
- La relación de la serotonina o 5-HT y noradrenalina con la epilepsia también está refrendada por pequeños trabajos que revelan un empeoramiento de la epilepsia en algunos enfermos tratados con reserpina, un medicamento que produce depleción en las reservas de monoaminas(8, 9)

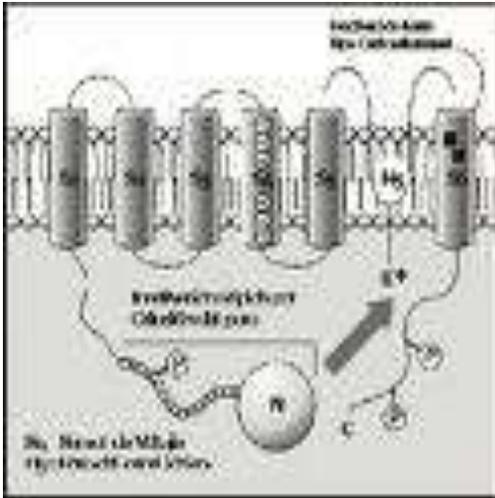
Tabla 3.

FAES QUE SE RELACIONAN CON LA INHIBICIÓN A TRAVÉS DEL GABA

Establecidos	Nuevos
Barbitúricos	Gabapentina
Benzodiazepinas	Felbamato
Valproato?	Topiramato
	Tiagabina
	Vigabatrin
	Zonisamida

Las investigaciones actuales han indicado un papel importante del agonismo del GABA en la **neuroprotección**, actuando en contra de las lesiones inducidas por crisis, mediante su capacidad de contrarrestar la actividad de las crisis agudas continuas. Un ejemplo de esto es el fenobarbital, ya que en ratas se ha demostrado que reduce la actividad de reorganización de la sinapsis del hipocampo durante las crisis de epilepsia(10)

Cómo se produce la acción de los fármacos antiepilépticos en los canales de Sodio?.



Los canales de sodio son indispensables para la generación y propagación de los potenciales de acción, tanto en condiciones fisiológicas, como en la epilepsia.

Diversos FAEs intervienen en el bloqueo de los canales de Na⁺, este efecto interfiere en la propagación de los potenciales de acción y disminuye la liberación de los neurotransmisores, entre los que se encuentran los de función

excitatoria (10, 11). Este mecanismo los hacen ser de gran importancia para el control de las crisis de epilepsia, de esta forma actúan la fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, felbamato y lamotrigina. La mayoría de estos agentes son útiles para el control tanto de las crisis parciales como de las generalizadas, mediante el bloqueo selectivo de los canales rápidos de sodio. En la siguiente tabla se resumen los FAEs que actúan modulando los canales de Na⁺

Tabla 4.

FAEs INHIBICIÓN DE LOS CANALES DE NA⁺ Y ESTABILIZACIÓN DE LAS MEMBRANAS NEURONALES.

Establecido	Nuevos
Difenilindantoina	Felbamato
Carbamazepina	Lamotrigina
Valproato	Oxcarbamazepina
	Topiramato
	Gabapentina

¿Cuál es la acción de los FAEs sobre los canales de Calcio?

- 1 El bloqueo de los canales de calcio tipo T es el tratamiento eficaz en las crisis de ausencia de pequeño mal.
- 2 El bloqueo de los canales de Ca^{++} de alto voltaje (tipo- L) está asociado con el control de crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- 3 La liberación del neurotransmisor es otra consecuencia del bloqueo de los canales de Ca^{++} lo que produce una descarga reducida de neurotransmisores, (entre los que se incluye al glutamato).
- 4 Elevados niveles de Ca^{++} intercelular activan numerosos procesos Ca^{++} dependientes que llevan a la muerte celular. El bloqueo de los canales de Ca^{++} puede jugar un papel central previniendo estas progresiones.

Canales de Calcio tipo T

A nivel del tálamo existen corrientes de calcio de bajo umbral, exclusivas de esta región del cerebro y conocidas como corrientes T. Estas intervienen en los procesos de sincronización tálamo cortical, que acompañan a cierto tipo de epilepsias generalizadas y por consiguiente, constituyen un fundamento terapéutico muy interesante. De hecho, en la actualidad, numerosos investigadores han orientados sus esfuerzos a identificar sustancias que actúen a este nivel, aunque hasta el momento solo se ha comprobado que la etosuximida y ácido valproico son los únicos dos fármacos con capacidad reconocida para modular la actividad de las corrientes T. Se estudia el efecto de la lamotrigina y de la Zolnisamida en estas corrientes de Ca^{++}

Canales de Ca^{++} de alto voltaje.

El control o modulación de estos canales de Ca^{++} , ha sido un tema muy discutido ya que algunos autores no aceptan el mecanismo antiepiléptico que pueda tener la modulación de estos canales de alto voltaje.

No obstante, se considera que el bloqueo de los canales de Ca^{++} de alto voltaje (tipo- L) esta asociado con el control de crisis parciales con o sin generalización secundaria.

La liberación del neurotransmisor es otra consecuencia del bloqueo de los canales de Ca⁺⁺ lo que produce una descarga reducida de neurotransmisores, (entre los que se incluye al glutamato), lo que a la postre inhibe el proceso de muerte cerebral.

Elevados niveles de Ca⁺⁺ intercelular activan numerosos procesos Ca⁺⁺ dependientes que llevan a la muerte celular. El bloqueo de los canales de Ca⁺⁺ puede jugar un papel central previniendo estas progresiones.

En la Tabla 5 vemos los FAEs que actúan en los diferentes tipos de canales de Ca⁺⁺.

Tabla 5.

FAEs QUE ACTÚAN SOBRE CANALES DE VOLTAJES SENSITIVOS AL CA⁺⁺

Canales de Ca ⁺⁺ Tipo-T	Canales L-Ca ⁺⁺ de Alto-Voltaje
Ethosuximida	Felbamato
Valproato	Lamotrigina
Zonisamida	Topiramato Gabapentina (Actúa has las subunidad auxiliar alpha-2-delta)

¿Cómo resumir el mecanismo de acción de los Fármacos antiepilépticos?

Se han enunciado muchos y diferentes mecanismos de acción de estos medicamentos y se ha comprobado que estas acciones son las responsable de su eficacia clínica en la epilepsia, pero como planteamos con anterioridad otros mecanismos de acción de los FAEs menos estudiados es el de su uso como agentes neuroprotectores.

Si comprendemos adecuadamente fisiopatología de la epilepsia y la de la muerte neuronal, se hace factible comprobar que hay fármacos con doble efecto: antiepiléptico y neuroprotector para evitar la muerte cerebral. Aunque por el momento no está claro que las propiedades de los FAEs útiles en el control de las crisis sean las mismas que puedan servir en la neuroprotección.

Los FAEs actualmente disponibles son un grupo heterogéneo de productos químicos con propiedades parecidas pero con una sorprendente banda de efectos biológicos. Como una forma de simplificar este tema agrupamos las drogas según el efecto bloqueador de los canales y mecanismos envueltos en el daño neuronal. En general, como fue explicado con anterioridad los FAEs actúan de la siguiente forma:

Inhibición de la activación repetitiva y sostenida de los canales de Na⁺ (bloqueo de canales)

- Perfeccionamiento de inhibición mediada a través de GABA.
- Atenuación de actividad de canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependientes
- Disminución en la excitación mediada por el glutamato

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Ment Sci*1934;80:142.
2. York G, Steimberg D. An introduction to the life and work of John Hughlings Jackson with a catalogue raisonné of his writings. *Medical History*. London: The Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL; 2006.
3. Schmidt R, Wilder B, editors. *Epilepsy*. USA1968.
4. Guberman A, Bruni J, editors. *Terminology: In Essential of Clinical Epilepsy* Butterworth Heinemann1999.
5. Commission on Classification and Terminology of the International ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*1981;22:489-501.
6. Commission on classification and terminology of the International League Againsts Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. . *Epilepsia*1989;30:389-99.
7. Choi D. Excitotoxic cell death. . *J Neurobiol*1992;23:1261-76.
8. Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. . *Science*1982;216:1337-9.
9. Lewis J, editor. *Rauwolfia derivates* New York1974.
10. Eriksson A, Knutsson E, Nergårdh A. The effect of Lamotrigine on Epileptiform Discharges in Young Patients with Drug-Resistant Epilepsy *Epilepsia*2001;42(2):230-6.