

DROGAS ANTIEPILEPTICAS

Mecanismo de accion molecular de convulsionantes y anticonvulsivos

*Daniel Pacheco-Leal**
*Gpe. Digna Moreira-Muradás***
*Arturo Hernandez-Mendoza***

Hablar de sustancias antiepilépticas obliga a definir en primer lugar qué es la epilepsia. El término *epilepsia*, o más bien *epilepsias*, designa en conjunto a un grupo de trastornos diversos del Sistema Nervioso Central (SNC) con una manifestación común; la presencia de convulsiones o crisis convulsivas. Es difícil ser más conciso que John Hughlings Jackson, padre de los conceptos modernos de epilepsia, al definir la convulsión como "un estado producido por una descarga neuronal excesiva, anormal, en el sistema nervioso central". Poco se ha agregado a los conceptos de Jackson, excepto la prueba eléctrica de su acierto. Las crisis de origen motor (convulsión), sensitivo, autonómico o psíquico, tienen correlación con descargas anormales y excesivas que pueden registrarse en el electroencefalograma (EEG) (Fig. 1).

Clasificación de las convulsiones

La clasificación descriptiva de las convulsiones desarrollada por la Liga Internacional contra la Epilepsia ha tenido aceptación general,⁶ sin embargo, no es una clasificación de epilepsias. Un paciente que tiene *epilepsia* puede

manifestarla en varios patrones de convulsiones o crisis. La clasificación internacional reconoce cuatro categorías:

- Crisis parciales: se originan localmente o de un "foco" de neuronas anormales, incluye la crisis jacksoniana y del lóbulo temporal o psicomotora.
- Crisis generalizadas: crisis bilaterales simétricas que a su vez se subdividen en: ausencias (pequeño mal), mioclonia epiléptica masiva bilateral, espasmos infantiles, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónico-clónicas (gran mal), crisis atónicas y crisis acinéticas.
- Crisis unilaterales: crisis clónicas o tónico-clónicas asociadas o no con pérdida de la conciencia.
- Crisis no clasificadas: crisis cuya información es insuficiente para clasificarlas en las otras categorías, como las crisis febriles y el *status epilepticus* o estado epiléptico.

Neuroquímica

El sustrato principal para el metabolismo energético cerebral es la glucosa. Con el fin de cubrir su demanda, el cerebro recibe el 20% del gasto cardiaco total y utiliza el 20% del consumo corporal total de oxígeno, así como el 50% del consumo total de glucosa. La energía derivada de la glucosa se almacena como fosfocreatina y se utiliza como ATP. La oxida-

* INCYTAS-DIF y Escuela Superior de Medicina-IPN.
**Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología a la Salud del Niño-DIF (INCYTAS-DIF).

ción de acetil-CoA en el SNC se lleva a cabo en el clásico ciclo de Krebs; sin embargo, en neuronas inhibitoras existe una vía metabólica colateral (fig. 2) donde se forma el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Así, además de la vía oxidativa usual α -cetoglutarato-succinato, existe una vía alterna que consiste en transaminación del α -cetoglutarato a glutamato, descarboxilación del glutamato a GABA, transaminación de GABA a semialdehído succínico seguido por deshidrogenación a succinato.⁴ El glutámico ocupa posición clave en el metabolismo cerebral; transaminaciones con piruvato y oxalacetato le proporcionan acceso al ciclo de Krebs a través del α -cetoglutarato. La descarboxilación del ácido glutámico por la glutamato-descarboxilasa dependiente de B₆ produce GABA, un importante neurotransmisor inhibitor. Como sustrato para la formación de glutamina, el glutamato es también importante para el metabolismo del amoníaco. Una variedad de manipulaciones de las vías

metabólicas del glutamato (neurotransmisor excitador *per se*) produce aumento o disminución de la susceptibilidad a las crisis convulsivas. Por ejemplo, el agotamiento de B₆ (fosfato de piridoxal) por diferentes métodos como déficit en la dieta o antagonismo competitivo, produce convulsiones. En este caso se produce disminución del GABA porque la afinidad del fosfato de piridoxal por la glutamato-descarboxilasa (GAD), es considerablemente menor que por la transaminasa del GABA (GABA-T). La hipoglicemia es una causa bien establecida de convulsiones, y el papel potencial del ácido glutámico en el metabolismo energético cerebral hace hincapié en el hecho de que sólo el ácido glutámico reemplaza a la glucosa en el mantenimiento del metabolismo energético.

GABA en las convulsiones

La reciente evidencia sugiere que el GABA es un neurotransmisor inhibitor en tejido ner-

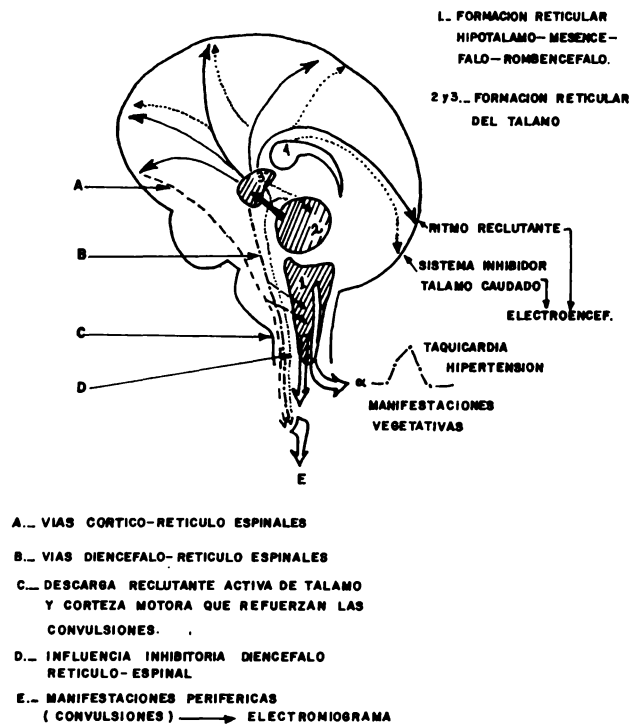


Fig. 1. Mecanismos de propagación de las crisis epilépticas

vioso. Se considera que el sitio de la función inhibidora del GABA es la corteza cerebral o el cerebelo. En particular las células inhibidoras del cerebelo (de Purkinje, en canasta, estrelladas y de Golgi) utilizan GABA como neurotransmisor. Tanto la actividad de la glutámico-decarboxilasa como el contenido de GABA en estas células son más altos que en el resto de las células del cerebelo. La secuencia bioquímica glutamato → GABA es muy parecida al mecanismo de neurotransmisión de aminas biógenas. En todos estos mecanismos participa un aminoácido precursor (tirosina,

triptófano o glutamato) y un primer paso de transformación que es una reacción de descarboxilación (DOPA, serotonina o GABA). El GABA es producido al final de la fibra presináptica. Se desconoce el sitio de utilización del GABA pero se piensa que puede ocurrir en la fibra presináptica y con ello la recirculación del precursor glutamato (fig. 3).

Desde 1963 Eccles propuso que en el cerebelo la sustancia inhibidora era el GABA y como éste no atraviesa la barrera hematoencefálica, Eccles aplicó esta sustancia directamente y observó que producía inhibición de los im-

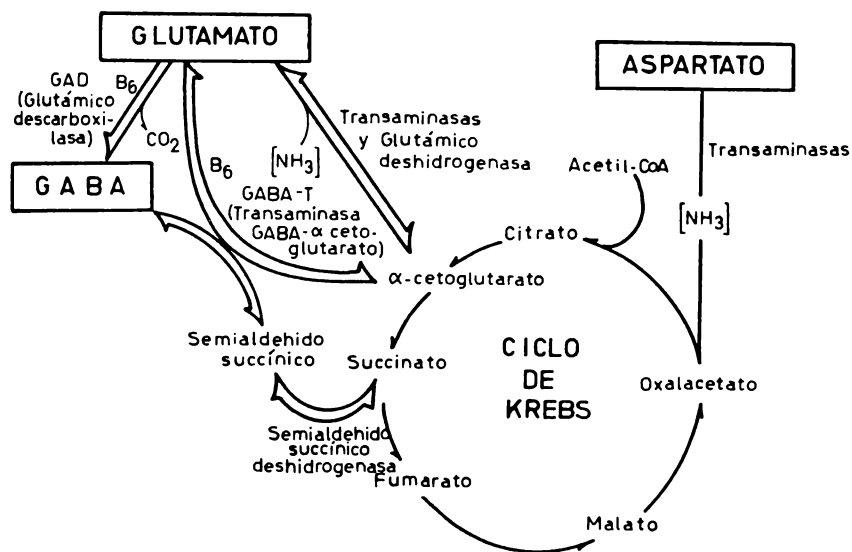


Fig. 2. reacciones en las que participan GABA, glutamato y aspartato en el sistema nervioso. Las reacciones correspondientes al GABA se representan por flechas gruesas.

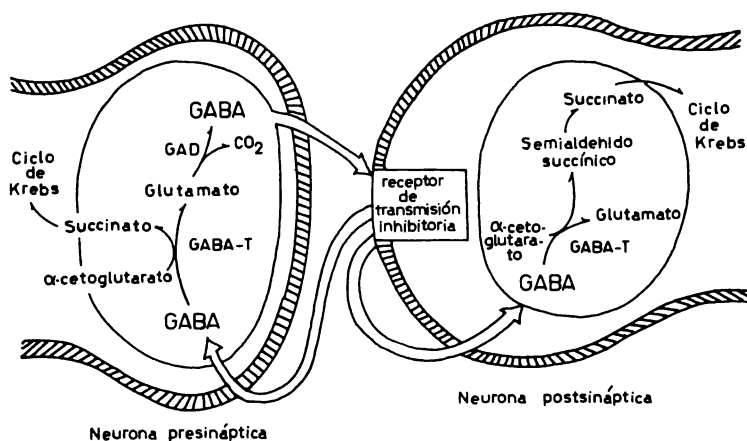


Fig. 3. Esquema de neurotransmisión mediado por GABA.

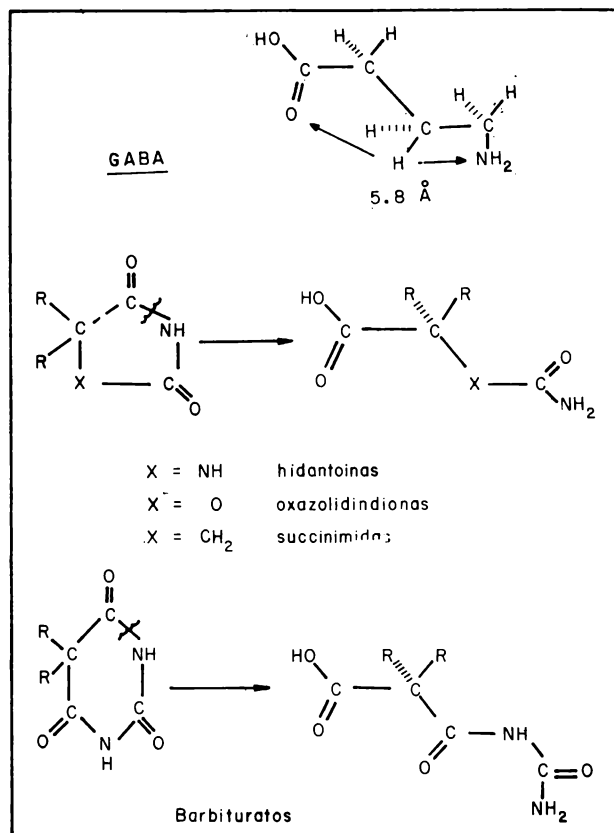


Fig. 4.

pulsos de llegada al cerebelo. Otros investigadores habían demostrado que el GABA aplicado directamente en la corteza motora tenía efecto antiepiléptico localizado. Por esta razón se considera que el GABA es un anticonvulsivo fisiológico; tiene efecto hiperpolarizante inhibidor sobre las sinapsis, opuesto al ácido glutámico, al aspártico y posiblemente a la acetilcolina. La administración intracraneal de GABA impide la acción convulsivante de sustancias como glutamato, metrazol, óxido de aluminio y oxígeno hiperbárico. Se especula que la elevación del GABA es el mecanismo fisiológico que provoca el final de una convulsión.

Existe cierto número de mecanismos que alteran los niveles de GABA; para disminuir sus niveles se puede inhibir la enzima que lo sintetiza (GAD) por ejemplo con tiosemicarbazida, o bloquear competitivamente el acceso del GABA al receptor con bicuculina o picrotoxina. Para incrementar los niveles de GABA se puede bloquear la utilización de GABA por

las neuronas o inhibir la enzima que lo degrada a GABA-T, por ejemplo con ácido n-dipropil acético (ácido valproico). Como la GAD es una enzima dependiente del fosfato de piridoxal, puede inhibirse por una variedad de compuestos que interfieren con piridoxal. Las convulsiones inducidas por inhibición de la GAD parecen ser principalmente epilepsias sensoriales, por ejemplo, crisis audiógenas o epilepsia fotosensible.

Es interesante que cuatro clases principales de antiepilépticos: hidantoinas, oxazolidindionas, succinimidas y barbituratos, son metabolizados a compuestos que se parecen estructuralmente al GABA. (Fig. 4).

Estos metabolitos ácidos también guardan estrecha semejanza con ácidos anticonvulsivos como el n-dipropil acético y el 4-hidroxi-4-etil-4-fenil butiramida (HEPB). (Fig. 5).

La 4-hidroxi-4-etil-4-fenil bitiramida (HEPB) es otro compuesto que inhibe al GABA-T y fue sintetizado por Carvajal y cols.³

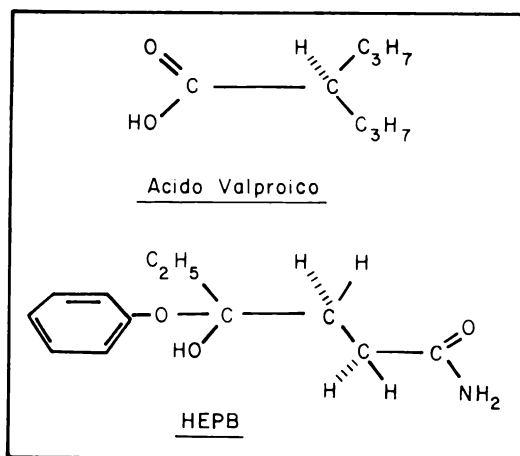


Fig. 5.

Nucleótidos cíclicos en la epilepsia

Desde que Earl W. Sutherland descubrió el adenosin 3'5' monofosfato cíclico (AMPc) y aclaró su papel como "segundo mensajero" de las hormonas adrenalina y glucagon, esta sustancia ha demostrado jugar papel central en numerosas actividades celulares y hormonales.⁸ Posteriormente, el mismo investigador asociado con otros, establecieron la primera conexión entre AMPc y función cerebral al encontrar en la membrana sináptica todos los elementos para activarla:

- 1) el neurotransmisor que induce la producción de AMPc
- 2) el receptor específico
- 3) la enzima adenil-ciclaza
- 4) la proteincinasa que fosforila una proteína
- 5) la proteína membranal que es fosforilada.

Además, la membrana tiene las enzimas para detener el proceso de activación y volver a quedar en reposo. Estas enzimas son la fosfodiesterasa (PDE) y la fosfoproteínfosfatasa.

Recientemente se tuvo evidencia de que la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas parasimpáticas y motoras somáticas estimula otra enzima, guanilato ciclaza, que produce otro segundo mensajero, el guanosín 3'5' monofosfato cíclico (GMPc).

Estudios iontoforéticos en células del tracto piramidal de corteza cerebral han mostrado reacciones opuestas entre el AMPc y el GMPc; mientras noradrenalina y AMPc de-

primen todas estas células, acetilcolina y GMPc las excitan.¹⁰ Se ha demostrado que el GMPc aplicado en células piramidales provoca descargas convulsivas, o sea, es epileptógeno. Por otro lado, se ha encontrado relación inversa entre GMPc y GABA en cerebelo de rata. Los anticonvulsivos fenitoina, fenobarbital, diazepam y ácido valproico, en cuyo mecanismo de acción está involucrado el GABA, disminuyen la concentración cerebelar de GMPc.⁷

Algunas enteritis causadas por ciertas cepas patógenas de *Escherichia coli* pueden ser factor etiológico en la génesis de epilepsia debido al efecto de la enterotoxina termoestable que eleva los niveles de GMPc.⁵ En contraste, se ha demostrado que las catecolaminas cerebrales (que producen AMPc) muestran actividad anticonvulsiva.¹¹

Mecanismo de acción general de los agentes antiepilepticos

Las hipótesis concernientes al mecanismo de acción de las drogas anticonvulsivas han surgido de observar sus efectos en una variedad de sistemas neurofisiológicos como son: nervio periférico aislado, preparaciones de médula espinal, aplicación de epileptógenos (crema de alúmina, penicilina) a la corteza motora, o en animales intactos con estimulación química o eléctrica. Consecuentemente, las observaciones de los efectos anticonvulsivos se hacen en neuronas normales o que han sido estimuladas de manera anormal. Si las drogas ejercen su efecto sobre neuronas normales, el modelo es apropiado, pero si la acción del anticonvulsivo implica efecto sobre neuronas anormales en el foco epiléptico, las observaciones en modelos normales pueden no ser pertinentes.

De cualquier manera, son dos las formas generales por las que los anticonvulsivos pueden bloquear o atenuar las crisis: (a) sobre las neuronas patológicamente alteradas ("neuronas epilépticas") de los focos de crisis para impedir su descarga excesiva o (b) efectos que reducen la propagación de la excitación desde el foco epileptógeno. Al parecer, casi todos los agentes antiepilepticos actúan mediante el segundo mecanismo, aunque hay que admitir que

los mecanismos son todavía poco conocidos.

Realmente, cada grupo de anticonvulsivos tiene un mecanismo de acción particular. La evaluación de su poder de acción es variable según el método experimental usado, que no implica necesariamente su extrapolación en humanos; es decir, no se puede descartar la aplicación de un antiepiléptico en humanos porque no haya demostrado un gran poder anticonvulsivo a nivel experimental y viceversa: un antiepiléptico puede dar gran protección contra las convulsiones experimentales en animales y no serlo así en la epilepsia.

BARBITURATOS: Fenobarbital, mefobarbital y metarbital. (Fig. 6).

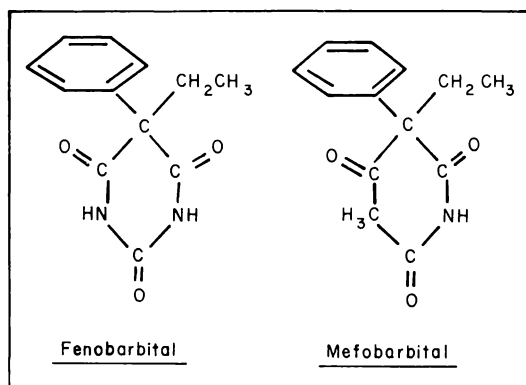


Fig. 6.

Los barbituratos son depresores generales del SNC tanto para la actividad neuronal como muscular. Al elevar el umbral de la neurona postsináptica, la acción de los neurotransmisores no genera potencial excitatorio postsináptico, lo que es resultado de su efecto estabilizador sobre membranas neuronales por bloqueo de transporte activo de iones. A nivel bioquímico, los barbituratos disminuyen la producción de energía a través del metabolismo oxidativo cerebral. El fenobarbital tiene efecto bifásico: a bajas dosis incrementa el consumo de oxígeno cerebral y lo inhibe a concentraciones altas; a baja concentración estimula la síntesis de acetilcolina y a altas la deprime. Esto explica la capacidad del fenobarbital para estabilizar membranas e impedir la diseminación de impulsos por falta de transmisión sináptica. Además, los barbituratos son

liposolubles y su solvatación membranal altera la permeabilidad a la xilosa, sodio y potasio; la producción baja de ATP a su vez modifica el flujo de iones sodio y potasio a través de membranas.

A grandes dosis, el fenobarbital inhibe la PDE de AMPc, atenúa las convulsiones por dibutiril AMPc intraventricular y bloquea la acumulación de AMPc inducida por noradrenalina, adenosina y ouabaina.³

DESOXIBARBITURICOS: Primidona. (Fig. 7).

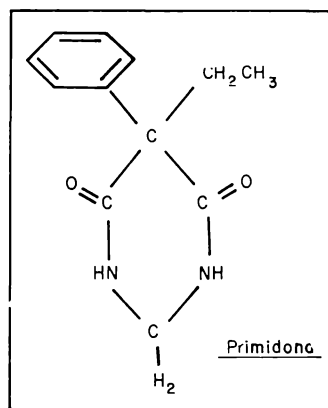


Fig. 7.

En un esfuerzo por obtener anticonvulsivos no hipnóticos de tipo barbitúrico, se sintetizó y probó la primidona. Como muchos otros anticonvulsivos, esta sustancia eleva los niveles de la 5-hidroxitriptamina cerebral *in vivo* y eleva el consumo de oxígeno cerebral y hepático.

HIDANTOINAS: Difenhidantoina, mefenitoina, etotoina, doxenitoina. (Fig. 8).

A diferencia del fenobarbital, la fenitoina no eleva el umbral postsináptico ni impide las crisis inducidas por estriquina, picrotoxina o metrazol. Su efecto más notable consiste en modificar las crisis máximas de electrochoque. La característica fase tónica puede abolirse por completo, pero la crisis clónica puede exagerarse y prolongarse.

Además de suprimir el sistema excitador, la fenitoina ejerce acción bloqueadora de siste-

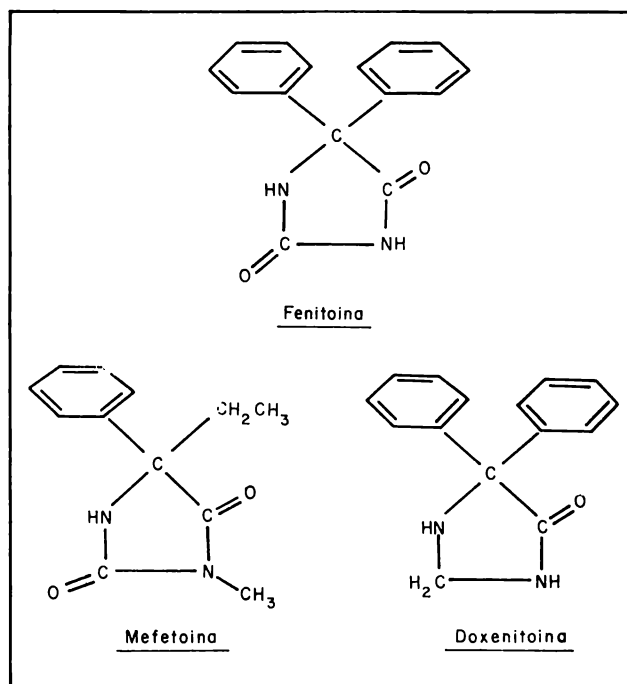


Fig. 8.

mas inhibidores y da lugar a un efecto excitador neto. Como la fenitoina no impide la convulsión tónica producida por estricnina, sustancia que bloquea la inhibición postsináptica, se concluye que la droga afecta más bien eventos presinápticos.

Se ha reportado que la fenitoina estimula la ATPasa dependiente de sodio y potasio cuando la relación entre éstos es alta; pero inhibe la enzima cuando es baja. Durante las convulsiones se incrementa el contenido intraneuronal de sodio, lo que estimula la ATPasa. La enzima activada transporta sodio fuera y potasio dentro de la célula, lo que estabiliza (hiperpolariza) la membrana e impide la propagación de las convulsiones. El componente excitador de la fenitoina puede explicarse también por su acción sobre la ATPasa. En condiciones normales, la relación sodio-potasio es baja y dosis bajas de fenitoina inhiben la enzima, lo que a su vez crea aumento de sodio intracelular y disminución de potasio. Además, la fenitoina estimula la liberación de acetilcolina en terminaciones nerviosas parasimpáticas. Estos cambios explican los efectos excitadores paradójicos de la droga en pequeñas concentraciones. La fenitoina eleva los niveles cerebrales

de GABA, lo que explicaría los efectos inhibidores producidos por la droga.

OXAZOLIDINDIONAS: Trimetadiona, parametadiona, dimetadiona. (Fig. 9).

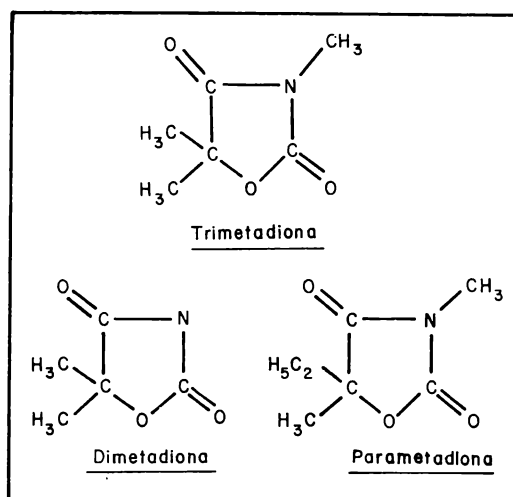


Fig. 9.

Aunque no es el agente clínico de elección, la trimetadiona todavía puede considerarse prototipo de los agentes útiles contra las crisis de ausencia. La droga surgió en el curso de un programa para encontrar nuevos analgésicos.

La trimetadiona ejerce su acción sobre la transmisión sináptica excitadora e inhibitoria, lo que explica su especificidad para las ausencias (pequeño mal). Esta acción es particularmente efectiva en el sistema activador reticular, especialmente tálamo, que posee conexiones recíprocas con neuronas corticales.

El modo de acción de la trimetadiona es opuesto a la fenitoina que no afecta esta región del tálamo (por lo que no es efectiva en ausencias). Aunque el fenobarbital es similar en su acción sobre el sistema activador reticular, puede exacerbar ausencias ya que potencia factores inhibidores involucrados en la descarga de ausencia.

La trimetadiona no inhibe convulsiones inducidas por estricnina, lo que indica que no interfiere con la inhibición postsináptica. Sin embargo, inhibe efectivamente las convulsiones por metrazol.

La dimetadiona, metabolito de la trimetadiona, es activa y se asemeja en casi todos sus aspectos a la droga madre. Comparado con esta última, el metabolito es más potente. En el plasma, la dimetadiona existe como anión ($pK_a = 6.1$) y provoca acidosis extracelular. Los cambios de pH alteran procesos metabólicos cerebrales como producción de CO_2 , y flujo de sodio, potasio o cloro a través de las células cerebrales, similares a los provocados por acetazolamida.

SUCCINIMIDAS: Fensuximida, metosuximida, etosuximida. (Fig. 10).

Como las oxazolidindionas son drogas relativamente tóxicas, las succinimidas surgieron de la búsqueda de agentes menos tóxicos para el tratamiento de las crisis de ausencia.

Algunas de las succinimidas son efectivas contra el metrazol (etosuximida) y otras contra las crisis máximas por electrochoque (fensuximida y metosuximida). En animales de laboratorio la etosuximida es doblemente efectiva en comparación con la fensuximida y cuatro veces más efectiva que la trimetadiona contra las convulsiones inducidas por metrazol. La etosuximida es la menos tóxica de las succinimidas y la droga de elección en las ausencias.

Por otro lado, la metosuximida es más efectiva contra electrochoque psicomotor que contra metrazol en animales experimentales y es interesante su efectividad en pacientes con crisis psicomotoras.

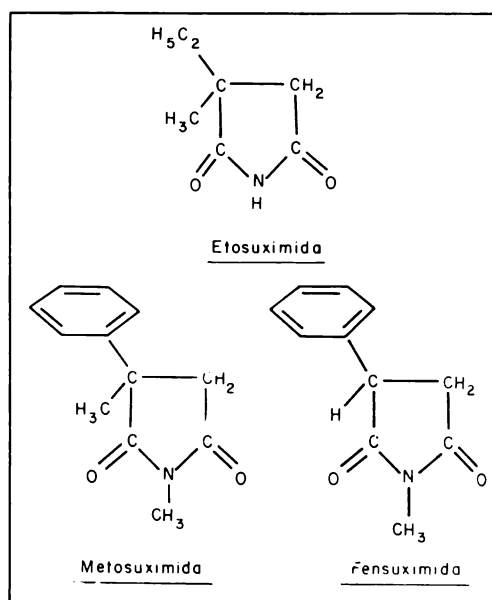


Fig. 10.

BENZODIAZEPINAS: Clordiazepóxido, diazepam, clonazepam, nitrazepam, oxazepam. (Fig. 11).

Estos anticonvulsivos tienen amplio espectro farmacológico que se refleja en su uso como tranquilizantes, relajantes musculares y antiepilépticos. El clonazepam es el más potente y el único que ha probado ser útil en el tratamiento crónico de crisis generalizadas y parciales y, sobre todo, el estado de mal epiléptico.

Las benzodiazepinas facilitan diversos sistemas sinápticos mediados por GABA con inhibición pre y postsináptica; por esto y por aumentar la afinidad del GABA por los sitios de unión, se ha propuesto que las benzodiazepinas aumentan la potencia o efectividad de este neurotransmisor inhibitorio. Parece ser que la acción antiepiléptica de benzodiazepinas, barbitúricos y valproato involucra mecanismos similares.

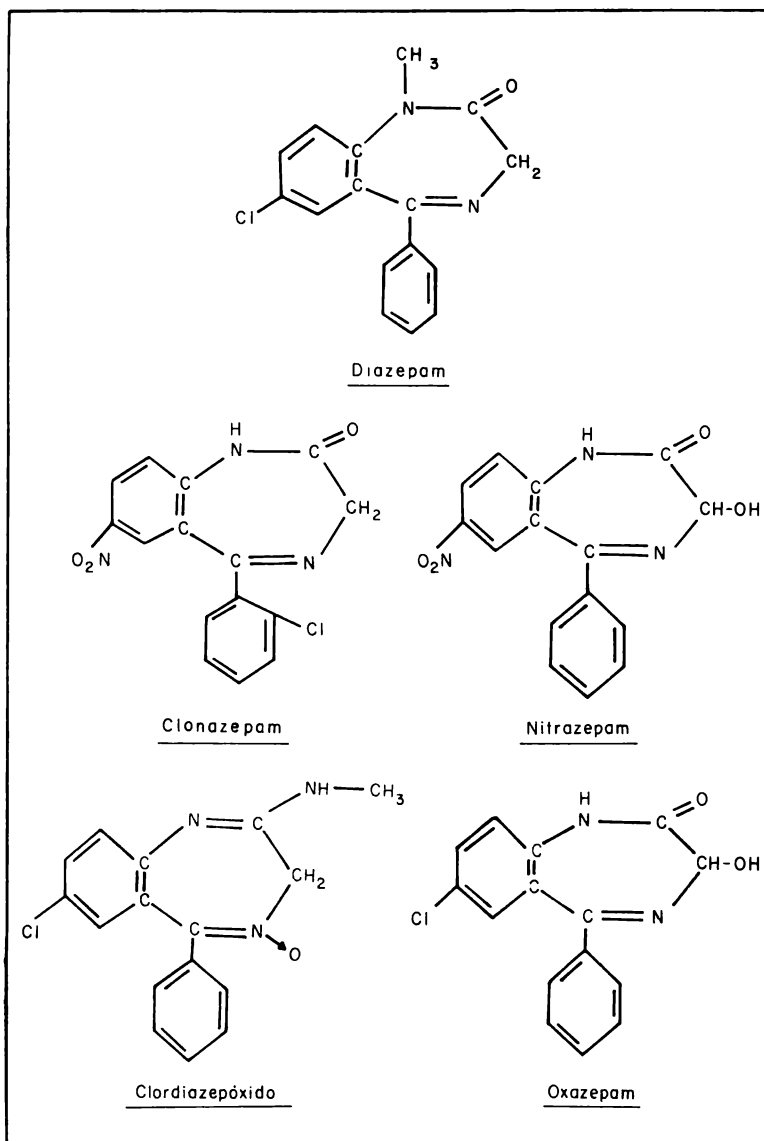


Fig. 11.

IMINOESTILBENOS: Carbamazepina. (Fig. 12).

Los efectos anticonvulsivos de la carbamazepina se parecen a los de la fenitoina; es eficaz en todas las crisis parciales, así como en las tónico-clónicas generalizadas. Las acciones electrofisiológicas y bioquímicas responsables de los efectos anticonvulsivos de la carbamazepina son desconocidas. Se usa en la neuralgia del trigémino, pero no es analgésico.

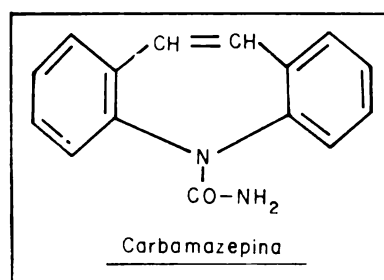


Fig. 12.

ACIDOS CARBOXILICOS: Acido valproico. (Fig. 13).

El ácido valproico tiene amplio espectro anticonvulsivo en modelos experimentales de epilepsia. Antagoniza las convulsiones eléctricas y por metrazol; además, puede evitar las convulsiones inducidas en ratas y gatos por "kindling".* En el tratamiento de ausencias el valproato sódico es comparable a la etosuximida. La droga también ha probado su eficacia en crisis mioclónicas y de gran mal; es menos efectiva para controlar crisis parciales.¹

El mecanismo bioquímico de acción del ácido valproico consiste en la inhibición competitiva de la GABA-T. Lust y cols. encontraron que el ácido valproico incrementa los niveles cerebrales de GABA y disminuye los de GMPc en animales. Otros han encontrado que inhibe otra enzima catabólica del GABA, la semialdehído-succínico-deshidrogenasa.²

SULFONAMIDAS: Acetazolamida, Sultiamo. (Fig. 14).

Es el prototipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, útil contra crisis de ausencia. La acumulación de CO₂ cerebral se asocia con aumentos de sodio extracelular y potasio intracelular (hiperpolarización) lo que explica su efecto anticonvulsivo. Su utilidad está limitada por el rápido desarrollo de tolerancia.

ACETILUREAS: Fenacemida, etilfenacemida, beclamida, atrolactamida. (Fig. 15).

La fenilacetilurea (fenacemida) es el análogo de cadena recta de la 5-fenil hidantoina. Es eficaz contra convulsiones tónico-clónicas generalizadas, ausencias y muchas crisis parciales. Desafortunadamente es uno de los anticonvulsivos más tóxicos. Los efectos adversos incluyen irritabilidad, comportamiento agresivo violento e incluso reacciones psicóticas.

RESUMEN

Es importante conocer los mecanismos moleculares involucrados en la génesis de las cri-

* En nuestro país empieza a utilizarse el término "encendido".

sis convulsivas; esto es, los cambios que presentan en el sistema nervioso central algunas sustancias relacionadas con la transmisión

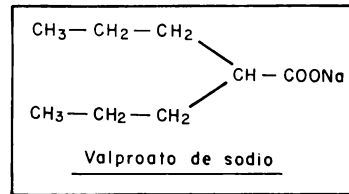


Fig. 13.

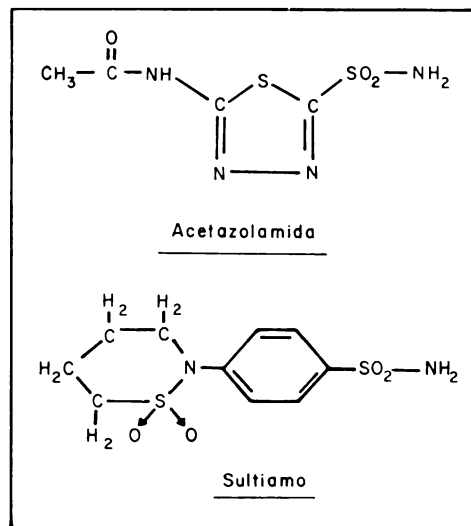


Fig. 14.

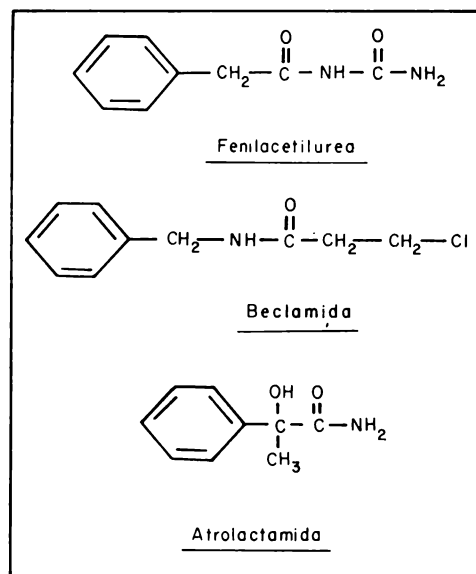


Fig. 15.

nerviosa como son glutamato, GABA, vitamina B₆, nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc, y otras. Se mencionan los anticonvulsivos de uso actual, su aplicación terapéutica particular en diferentes tipos de crisis y el mecanismo de acción de cada antiepiléptico explicado en términos bioquímicos.

SUMMARY

It is important to know mechanisms involved in the genesis of seizures, that is to say, changes in central nervous system of related substances to neurotransmission as glutamate, GABA, B₆ vitamin, cyclic nucleotides cAMP and cGMP, and others. In addition, actually utilized anticonvulsants, their particular therapeutic use in different kind of seizures, and action mechanism of each antiepileptic drug explained in biochemical terms are mentioned.

BIBLIOGRAFIA

1. Browne, T.R. Valproic acid. *Medical Intelligence*. 302 (12): 661-666 (1980).
2. Bruni, J. y Wilder J. "Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug". *Arch. Neurol.* 36: 393-398 (1979)
3. Carvajal, G. y Massieu, G. "Gama-hidroxi-gama-etil-gama-fenil-butiramida (HEPB) nuevo agente anticonvulsante agonista del GABA". *Neurobiología* (Simposium Internacional): 103-115, México (1979).
4. Dunn, A.J. y Bondy, S.C. *Functional chemistry of the brain*. Cap. VII. The biochemistry of neural stimulation: 177, John Wiley and Sons Ed. (1974).
5. Elomaa, E. "Enterotoxins of Escherichia coli and epilepsy." *Medical Hypothesis*, 5: 707-710 (1979).
6. Gastaut, H. *Epilepsia*, 11: 102-113 (1970).
7. Lust, W.D., Kupferberg, H.J., Passonneau, J.V. y Goldberg, N.D. "Brain cyclic nucleotides and gamma-amino-butiric acid: effect of anticonvulsant agents". *Trans. Am. Soc. Neurochem.* 60: 170 (1975).
8. Pacheco-Leal, D. "Nucleótidos cíclicos en la regulación celular". *Acta Médica*, 15 (57): 7-12 (1979).
9. Palmer, G.C. "Interactions of antiepileptic drugs on adenylate cyclase and phosphodiesterase in rats and mouse cerebrum". *Exp. Neurol.* 63: 322-335 (1979).
10. Stone, T.W., Taylor, D.A. y Bloom, F.E. "Cyclic AMP and cyclic GMP may mediate opposite neuronal responses in the rat cerebral cortex". *Science*. 187: 845-847 (1975).
11. Wood, J.H., Lake, C.R., Ziegler, M.G., Sode, J., Brooks, B.R. y Van Buren, J.M. "Cerebrospinal fluid norepinephrine alterations during electrical stimulation of cerebellar, cerebral surfaces in epileptic patients". *Neurology*. 2 (8): 716-724 (1977).

Lecturas recomendadas:

- a) Vida, J.A. "Anticonvulsants". *Medicinal chemistry*. Vol. 15 Academic Press (1977).
- b) Goodman, L.S. y Gilman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Cap. III, No. 20: 449-474 (1981).