



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Neurotransmisores implicados en la epilepsia y su  
tratamiento.**

Autores: Pilar García Alonso; Manuela Simón Velasco

D.N.I.: 47585484W; 51122247D

Tutor: Carmen Arce de Obieta

Convocatoria: Junio 2016

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS .....	6
4. METODOLOGÍA .....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
5.1 GLUTAMATO: NEUROTRANSMISOR EXCITATORIO. ....	7
5.1.1 Canal de Na <sup>+</sup> del receptor glutamatérgico AMPA. ....	7
5.1.2 Canal de Na <sup>+</sup> del receptor glutamatérgico kainato (KA). ....	8
5.1.3 Canal de Ca <sup>2+</sup> del receptor glutamatérgico NMDA.....	8
5.1.4 Receptor metabotrópico de glutamato. ....	10
5.2 GABA: NEUROTRANSMISOR INHIBITORIO .....	10
5.2.1 Receptor GABA <sub>A</sub> .....	10
5.2.2 Receptor GABA <sub>B</sub> .....	14
5.3 CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DE VOLTAJE. ....	14
5.3.1 Canales de Na <sup>+</sup> dependientes de voltaje. ....	14
5.3.2 Canales de Ca <sup>2+</sup> dependientes de voltaje. ....	15
5.3.3 Canales de K <sup>+</sup> dependientes de voltaje. ....	16
5.4 OTROS TRATAMIENTOS PARA LA EPILEPSIA .....	16
6. CONCLUSIONES .....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

## 1. RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad que se manifiesta en forma de crisis epilépticas recurrentes, desencadenadas por una descarga eléctrica paroxística y sincrónica de un grupo de neuronas hiperexcitables de la corteza cerebral. Esta hiperexcitabilidad se debe a un desequilibrio entre los procesos neuronales excitadores e inhibidores, llevados a cabo principalmente por los neurotransmisores glutamato y GABA respectivamente. También están implicados los canales iónicos, que regulan la circulación de iones entre el espacio intra y extracelular, alterando el potencial de membrana y siendo relevantes en la sincronización y propagación de las descargas.

En esta revisión bibliográfica intentamos conocer mejor ambos neurotransmisores, sus receptores y canales iónicos asociados. Además revisamos los distintos tratamientos para la epilepsia: fármacos con efecto anti-glutamatérgico, fármacos que favorecen la acción del GABA, antiepilépticos que actúan sobre canales iónicos de sodio, calcio o potasio, estabilizando las membranas neuronales y fármacos con nuevos mecanismos de acción.

## 2. INTRODUCCIÓN

Antecedentes. La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más antiguas del mundo. Durante muchos años fue considerada una enfermedad divina, mágica y mística, ya que se decía que las personas con epilepsia estaban poseídas por los dioses<sup>1</sup>. Una de las primeras descripciones documentadas de una crisis convulsiva se realizó hace más de 3.000 años en Mesopotamia y se atribuyó al Dios de la Luna. Años más tarde, Hipócrates rechazó la causa divina de la enfermedad y la atribuyó al exceso de flema en el cerebro. No hubo ningún avance más hasta la década de 1870, cuando un grupo de investigadores detectaron la actividad cortical de animales durante las crisis convulsivas. En 1929, Berger descubrió las señales eléctricas de la corteza cerebral mediante la electroencefalografía<sup>2</sup>. Algunos ejemplos de personas que tuvieron epilepsia son Paracelso, Isaac Newton y Albert Einstein.

Actualmente, gracias al desarrollo de diversas ciencias como la fisiología, bioquímica y farmacología, se han producido grandes avances en el conocimiento de esta enfermedad y su tratamiento. Sin embargo, en los países menos desarrollados, las crisis epilépticas siguen suponiendo un importante problema para quien las padece.

Epidemiología. En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. En España, la prevalencia se sitúa entre el 0,4 y el 0,8% de la población general, y la incidencia se estima en 20.000 casos nuevos cada año aproximadamente<sup>3</sup>.

Entre los síndromes epilépticos más frecuentes en niños encontramos la epilepsia rolándica benigna (15%) y la epilepsia de ausencia (5-10%). Le sigue la epilepsia mioclónica juvenil, presente en un 7% de los casos. La epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia focal más frecuente, y la que presenta una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico. Otros síndromes infrecuentes pero severos son el síndrome de West y el de Lennox Gastaut<sup>4</sup>.

Definición. La epilepsia es un trastorno de la función cerebral que se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas recurrentes y espontáneas, desencadenadas por una actividad eléctrica paroxística e hipersincrónica de un grupo de neuronas hiperexcitables, localizadas en lo que se conoce como foco epiléptico. En determinadas circunstancias, estas descargas se propagan por estructuras adyacentes y se produce la supresión brusca de la conciencia o los sentidos, dando lugar a manifestaciones motoras, sensoriales o conductuales, dependiendo de las estructuras cerebrales afectadas. Para denominarse epilepsia no basta con la existencia de una convulsión aislada, sino que deben producirse crisis epilépticas recurrentes<sup>5</sup>.

Causas, mecanismo fisiopatológico y consecuencias. Las epilepsias pueden ser **idiopáticas**, debidas en la mayoría de los casos a condicionantes genéticos (canalopatías) o defectos en el desarrollo cerebral; o bien, **adquiridas**, es decir, producidas por una causa identificable, ya sea estructural (lesión de origen vascular, tumoral o traumatismo craneoencefálico), metabólica (hipocalcemia, hipoglucemia), tóxica (drogas) o infecciosa (encefalitis virales, bacterianas o micóticas)<sup>6</sup>. Además, una crisis epiléptica puede desencadenarse por estímulos luminosos, sonoros, estrés, fiebre; o bien, tener su origen en la muerte neuronal originada por las propias crisis epilépticas en una región cerebral.

Para conocer la fisiopatología de la enfermedad primero debemos conocer el mecanismo fisiológico de la excitabilidad neuronal, que depende de la relación entre:

- **Influencias sinápticas excitatorias.** Mediadas principalmente por el glutamato, que al fijarse a sus receptores propicia la entrada de sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) al interior neuronal, alcanzándose un potencial umbral que abre los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes y da lugar a la despolarización celular rápida y la excitación neuronal.
- **Influencias sinápticas inhibitorias.** Mediadas por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) que, tras la unión a receptores específicos, lleva a la apertura del canal de cloro ( $\text{Cl}^-$ ), produciendo una hiperpolarización celular y regulando los fenómenos excitatorios

cerebrales. Por otro lado, la glicina puede actuar a través de receptores de glicina como neurotransmisor inhibitorio junto al GABA<sup>7</sup>.

De acuerdo a esto, la hiperexcitabilidad neuronal de las crisis epilépticas es consecuencia de un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria y la inhibitoria, a favor de la primera.

Las crisis epilépticas se desarrollan de la siguiente manera<sup>8</sup>:

1. **INICIO DE LA ACTIVIDAD EPILÉPTICA.** Se debe a los cambios paroxísticos de despolarización (PDS) que sufren algunas neuronas. Los canales iónicos y receptores que intervienen en este proceso son:

<b>DESPOLARIZACIÓN NEURONAL</b>	Activación de canales de Na <sup>+</sup> asociados a receptores AMPA/KA o dependientes de voltaje.
<b>DESPOLARIZACIÓN SOSTENIDA</b>	Mediada por la estimulación de receptores NMDA, que provocan una entrada rápida de Na <sup>+</sup> , una entrada lenta de Ca <sup>2+</sup> y corrientes de Ca <sup>2+</sup> dependientes de voltaje.
<b>REPOLARIZACIÓN E HIPERPOLARIZACIÓN</b>	La repolarización se debe en gran parte a corrientes de K <sup>+</sup> dependientes de voltaje. La hiperpolarización se produce por la activación de canales de Cl <sup>-</sup> de receptores GABA <sub>A</sub> , canales de K <sup>+</sup> asociados al GABA <sub>B</sub> y corrientes de K <sup>+</sup> dependientes de voltaje.

2. **SINCRONIZACIÓN DE LA DESCARGA.** Para que las descargas puedan propagarse es necesario que varias neuronas vecinas descarguen simultáneamente de forma sincronizada, lo que requiere una amplificación glutamatérgica y/o un fracaso de la inhibición gabaérgica que reduzca la hiperpolarización que sigue al PDS.

3. **PROPAGACIÓN DE LA DESCARGA** a otras estructuras normales del SNC. Se debe a que las descargas repetidas aumentan la eficacia de los circuitos excitadores y disminuyen los circuitos inhibidores, permitiendo que la descarga escape a los frenos fisiológicos.

Estos hechos pueden identificarse en el electroencefalograma (EEG), utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. En él la despolarización paroxística de las neuronas se traduce en ondas de alta frecuencia denominadas puntas, mientras que el freno impuesto por las neuronas inhibitoras se observa en ondas de frecuencia lenta (figura 1).



*Fig 1. Ondas mostradas en el electroencefalograma en una crisis epiléptica*

Una vez se detiene la convulsión, se da paso al **estado postictal**, caracterizado principalmente por letargo y confusión. Tras 5-30 minutos, el paciente recupera un nivel normal de conciencia. Las consecuencias más frecuentes de la crisis epiléptica son de tipo neurológico, como deterioro de la memoria y dificultades en la atención y concentración, pero también se pueden producir alteraciones del sueño y de la reproducción<sup>9</sup>.

Clasificación de las crisis epilépticas<sup>6</sup>.

TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA		CARACTERÍSTICAS
Parciales o focales	Simple	Se preserva la consciencia y los síntomas dependen del área del cerebro involucrada.
	Complejas	Se produce pérdida del conocimiento.
	Con evolución a generalizadas	Crisis parcial que evoluciona hasta tónico-clónica con pérdida del conocimiento.
Generalizadas	Ausencias (“petit mal”)	Se comportan como breves episodios de pérdida brusca de conciencia sin alteración del control postural. Habituales en los niños.
	Tónico-clónicas (“grand mal”)	Presentan un comienzo brusco y una fase inicial con contracción tónica generalizada, seguida de una fase clónica y recuperación de la consciencia.
	Atónicas y mioclonías	

Además pueden producirse dos situaciones relacionadas: estatus epiléptico, si la crisis dura más de 30 minutos o se producen crisis repetidas sin que el paciente recupere la consciencia, y síndrome epiléptico, conjunto de síntomas y signos que habitualmente se presentan juntos, sugiriendo un mecanismo subyacente común.

### 3. OBJETIVOS

- Conocer los principales neurotransmisores implicados en la epilepsia: glutamato como excitador y GABA como inhibidor; sus receptores y canales iónicos partícipes en la enfermedad.
- Considerar los fármacos antiepilépticos usados habitualmente y cuyo mecanismo de acción está relacionado con estos neurotransmisores, así como aquellos otros que forman parte de los nuevos tratamientos.

## 4. METODOLOGÍA

Para dar respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Las palabras clave utilizadas para llevar a cabo la búsqueda han sido *antiepilépticos, convulsiones, epilepsia, GABA, glutamato y neurotransmisores*. Además, se completó la información con la búsqueda en páginas de calidad en internet (organizaciones, sociedades científicas), Google académico y diversos libros que tratan la temática de la epilepsia. La lista completa de las fuentes consultadas se cita en el apartado bibliografía.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, pasamos a describir brevemente los principales neurotransmisores implicados en la epilepsia, glutamato y GABA, sus receptores y canales iónicos implicados. Además veremos los fármacos cuyo mecanismo de acción está relacionado con ellos.

### 5.1 GLUTAMATO: NEUROTRANSMISOR EXCITATORIO.

La síntesis de glutamato depende de la interacción entre neuronas y astrocitos, siendo sus principales precursores la glucosa y la glutamina. Este neurotransmisor ejerce su función al unirse a diferentes tipos de receptores que se han clasificado en ionotrópicos y metabotrópicos<sup>10</sup>. Los primeros tienen su principal acción sobre canales iónicos y los segundos están acoplados a proteínas G, activando mecanismos de segundos mensajeros. Los receptores ionotrópicos son: AMPA ( $\alpha$ -amino-2,3-dihidro-5-metil-3-oxo-4-ácido isoxazolepropanoico), Kainato y NMDA (N-metil-D-aspartato):

#### 5.1.1 Canal de $\text{Na}^+$ del receptor glutamatérgico AMPA.

Los receptores AMPA, antiguamente denominados quisqualato, median potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) rápidos y están asociados a canales no dependientes de voltaje responsables de corrientes despolarizantes debidas a la entrada de  $\text{Na}^+$ .

Los distintos subtipos de receptores AMPA son resultado de diferentes combinaciones de cuatro subunidades peptídicas GluR1-4. Cada subunidad tiene cuatro segmentos y la unión del segundo segmento a las distintas subunidades forma el poro del canal. Mientras que las subunidades GluR1, 3 y 4 permiten la entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , la subunidad GluR2 solo deja pasar  $\text{Na}^+$ , lo cual origina la selectividad del canal, producida por aminoácidos, ya que el cambio de una arginina por una glutamina en este segmento de la subunidad GluR2 hace que

el canal deje pasar el  $\text{Ca}^{2+}$ , y por tanto aumenta la excitabilidad de la neurona. La expresión de esta arginina, así como la mayor o menor proporción de subunidades GluR-2, está genéticamente controlada por el gen GRIA2. En el gen GRIA3, que corresponde con la subunidad GluR3 del receptor, se han localizado mutaciones que se relacionan con el síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe, al igual que la encefalitis de Rasmussen, una encefalopatía progresiva que se acompaña de epilepsia y se ha atribuido a la presencia de anticuerpos contra la subunidad GluR3<sup>8</sup>.

Por todo ello, el estudio de este canal es importante tanto en la epileptogénesis, desde un punto de vista genético, como en el desarrollo de antiepilépticos, por ejemplo el **TOPIRAMATO**, que presenta varios mecanismos de acción: actúa como antagonista del receptor AMPA disminuyendo la neurotransmisión excitatoria, bloquea canales de  $\text{Na}^+$  voltaje dependientes evitando un potencial de acción sostenido y repetitivo en la despolarización prolongada, y aumenta la actividad del GABA a través de su receptor. Su acción parece extenderse al receptor kainato, actuando como antagonista del mismo<sup>11</sup>.

El **TALAMPANEL** es un antiepiléptico de tercera generación, antagonista no competitivo de estos receptores, de amplio espectro y potenciador de los efectos de otros antiepilépticos como la fenitoína o valproato. También actúa a través del receptor  $\text{GABA}_A$  al ser un derivado de benzodiazepinas. Posee efectos anticonvulsivos y neuroprotectores. Según un estudio realizado por Aujla P. et al<sup>12</sup>, se ha comprobado su uso para el tratamiento de las convulsiones en neonatos.

### 5.1.2 Canal de $\text{Na}^+$ del receptor glutamatérgico kainato (KA).

El canal de  $\text{Na}^+$  del receptor KA es muy similar al AMPA, y se diferencia principalmente en su distribución cerebral. Se han descrito cinco subunidades de alta afinidad (GluR5, GluR6 y GluR7, KA1 y KA2). En el sistema nervioso central (SNC), las más importantes son la GluR5 y GluR6, ya que están genéticamente controladas para dejar pasar o no  $\text{Ca}^{2+}$ , de manera que influyen significativamente en la excitabilidad de la neurona<sup>8</sup>. Estudios sobre neuronas CA3 del hipocampo de ratas con epilepsias espontáneas, han sugerido que el **TOPIRAMATO**, como ya hemos señalado, es antagonista de este receptor<sup>13</sup>.

### 5.1.3 Canal de $\text{Ca}^{2+}$ del receptor glutamatérgico NMDA.

El receptor NMDA media potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) lentos. Es un canal activado por glutamato y dependiente de voltaje, relacionado con el canal de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Tiene un sitio de glicina, poliamina, fenilciclidina y además, presenta lugares de unión para el

glutamato y zinc. Está formado por una subunidad NR1 y múltiples subunidades NR2, cada una con cuatro segmentos, de los cuales, el segundo forma el poro del canal (figura 2). Este canal sólo se activa en la despolarización neuronal, cuando la acción combinada del glutamato y glicina desplazan los iones magnesio ( $Mg^{2+}$ ), que bloquean el poro en condiciones normales, promoviendo el paso de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$ . Ambos iones participan en la transmisión de los impulsos excitatorios por diferentes circuitos cerebrales<sup>8</sup>.

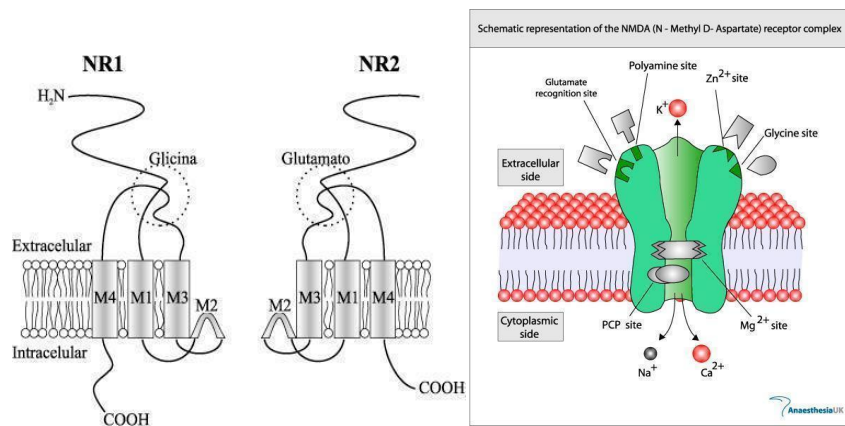


Fig 2. Estructura del receptor glutamatérgico NMDA.

Se ha dado una gran importancia a los receptores NMDA tanto en la epileptogénesis como en la sincronización y propagación de la descarga. Por ello, una de las estrategias anticonvulsivantes en humanos es antagonizar competitivamente el sitio de glicina del canal. Esto se ha conseguido con el **FELBAMATO**, que bloquea estos receptores disminuyendo el tono glutamatérgico y las convulsiones. No obstante este antiepiléptico precisa monitorización debido a sus efectos adversos: anemia aplásica y hepatotoxicidad grave<sup>13</sup>. Por ello, solo se recomienda para el tratamiento de convulsiones resistentes al resto de fármacos disponibles.

En un estudio publicado recientemente por Fang y Wang<sup>14</sup> se ha propuesto como tratamiento para el estatus epiléptico refractario la **KETAMINA**, antagonista no competitivo del receptor NMDA que bloquea el flujo de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$  al combinarse con el sitio de la fenilciclidina de este receptor. Esto se puede llevar a cabo ya que durante las convulsiones prolongadas el número de receptores GABA<sub>A</sub> disminuye, y a su vez, la actividad de los receptores NMDA aumenta, causando una mayor excitabilidad neuronal que puede desarrollar el estatus epiléptico refractario (RSE). La conclusión del estudio determinó que la ketamina es efectiva y relativamente segura para niños y adultos multiresistentes a los fármacos en el RSE.

### 5.1.4 Receptor metabotrópico de glutamato.

Los receptores metabotrópicos están acoplados a proteínas G, activando mecanismos de segundos mensajeros. Se agrupan en tres categorías: el grupo I (mGLUr 1 y mGLUr 5) permite la producción de inositol trifosfato y diacilglicerol como segundos mensajeros. El grupo II (mGLUr 2 y mGLUr 3) se caracteriza por inhibir la adenilato ciclasa, al igual que los del grupo III (mGLUr 4, mGLUr 6, mGLUr 7 y mGLUr 8), que inhiben también la formación de AMPc y son selectivamente activados por L-(+)-2-amino-4-fosfobutirato (L-AP4)<sup>8</sup>.

Actualmente no existe ningún agonista o antagonista de los receptores mGLUr en uso clínico para la disminución de los ataques epilépticos. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que los antagonistas de los receptores mGLUr del grupo I, como las fenilglicinas, y los agonistas del grupo II y III son potenciales agentes antiepilépticos.<sup>15</sup>

## 5.2 GABA: NEUROTRANSMISOR INHIBITORIO

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato, mediada por la glutamato descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, es introducido en vesículas y liberado de la neurona presináptica ante un estímulo nervioso, actuando sobre distintos tipos de receptores: los ionotrópicos (GABA<sub>A</sub>) de localización postsináptica y los metabotrópicos (GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>), presentes tanto en membrana presináptica como postsináptica<sup>10</sup>. El receptor GABA<sub>C</sub> se expresa predominantemente en la retina, por lo que nos centraremos en los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>.

### 5.2.1 Receptor GABA<sub>A</sub>

El receptor GABA<sub>A</sub> es permeable al ión cloro (Cl<sup>-</sup>), cuya entrada produce una hiperpolarización de la membrana neuronal que inhibe la conducción del impulso nervioso. El receptor GABA<sub>A</sub> es un complejo oligomérico formado por numerosos sitios de unión, entre ellos: el sitio activo del ligando endógeno (GABA) y sitios alostéricos adicionales de unión de benzodiazepinas, barbitúricos, esteroides, zinc y etanol, que modulan la unión del GABA (figura 3).

Gracias a los avances en la clonación molecular se ha determinado que los receptores GABA<sub>A</sub> presentan cinco subunidades diferentes de receptores  $\mu 5$ :  $\alpha_1$ - $\alpha_6$ ;  $\beta_1$ - $\beta_4$ ;  $\gamma_1$ - $\gamma_3$ ;  $\delta$  y  $\epsilon_1$ - $\epsilon_2$ . Se necesitan combinaciones de las cinco subunidades para formar el canal de Cl<sup>-</sup>, y según las combinaciones, variará la afinidad hacia los sitios alostéricos y la eficacia de unión al sitio del GABA. La composición más frecuente incluye dos  $\alpha_1$ , dos  $\beta_2$  y una subunidad  $\gamma$ <sup>16</sup>.

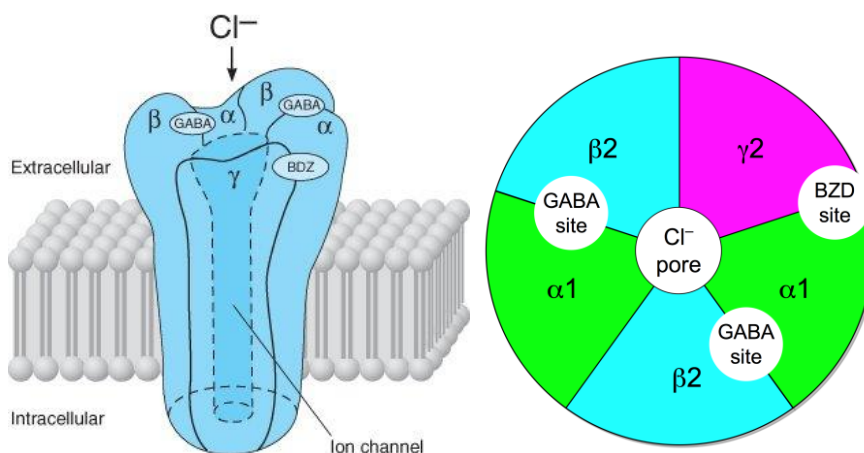


Fig 3. Estructura receptor  $GABA_A$

La expresión de dichas subunidades se ve alterada en el hipocampo de animales de experimentación con convulsiones recurrentes y en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, lo que indica que las crisis epilépticas pueden estar relacionadas con mutaciones puntuales en las subunidades del receptor  $GABA_A$ <sup>13</sup>. Un ejemplo es el “Síndrome de Angelman”, enfermedad relacionada con una mutación en un cromosoma que codifica la subunidad  $\beta_3$  del receptor  $GABA_A$  y está asociado con epilepsia y una severa disfunción mental.

Existen numerosos fármacos que actúan sobre este neurotransmisor:

#### A. Fármacos con acción directa sobre el receptor $GABA_A$ :

En un primer lugar aparecieron las **benzodiazepinas (BZD)**, siendo el **DIAZEPAM** la primera 1,4-BZD en el tratamiento del estatus epiléptico en humanos<sup>13</sup>. Más adelante, se desarrolló el **CLOBAZAM**, utilizado en el tratamiento crónico de las epilepsias como monoterapia y en politerapia (Ng y Collins, 2007)<sup>17</sup>.

La mayoría de BZD son agonistas puros que van a incrementar la actividad del receptor  $GABA_A$  al unirse a su sitio alostérico, siendo necesario que el receptor presente una subunidad  $\gamma$ . La respuesta dependerá del tipo de subunidad  $\alpha$  que lo forme. Aquellos receptores que presentan subunidades  $\alpha_1 / \alpha_2 / \alpha_3 / \alpha_5$  y/o subunidad  $\gamma_3$  son sensibles a las BZD; mientras que los receptores insensibles a BZD están formados por las subunidades  $\alpha_4$  ó  $\alpha_6$ . El papel de la subunidad  $\alpha$  se reveló con el descubrimiento de un único residuo de histidina presente en todas aquellas subunidades  $\alpha$  sensibles a BZD, pero no en aquellas insensibles que, en cambio, tenían un residuo de arginina<sup>13</sup>. Actualmente, su uso se ha dirigido más al tratamiento de la ansiedad y el insomnio, debido a su fuerte acción ansiolítica.

Estudios recientes como el de Quintans-Júnior y cols.<sup>18</sup> han probado fármacos anticonvulsivos como la **N-SALICILOILTRIPTAMINA**, cuyo mecanismo de acción se ha asociado a la unión de éste con el sitio de unión de BZD en el receptor GABA<sub>A</sub>.

Por otro lado, la mejora del flujo de Cl<sup>-</sup> en neuronas del cerebelo estimuladas por GABA puede conseguirse con el **TOPIRAMATO**, ya citado, y la **RETIGABINA**, que podría aumentar también las corrientes de Cl<sup>-</sup> inducidas por GABA en neuronas corticales, aunque su acción más demostrada es la apertura de canales de K<sup>+</sup> tipo M que conducen a la repolarización de la neurona.

Otro grupo importante son los **barbitúricos (BAR)**, fármacos que incrementan las corrientes de Cl<sup>-</sup> en el receptor GABA<sub>A</sub> e inhiben las repeticiones de los potenciales de acción mediante el cese de los canales de Na<sup>+</sup> neuronales. Sin embargo, su principal mecanismo anticonvulsivo es el efecto alostérico sobre receptores GABA<sub>A</sub> en sintonía con el GABA sináptico y extrasináptico.

A diferencia de las BZD, la sensibilidad a BAR no requiere una composición de subunidades específica. Sin embargo, la presencia de subunidades δ o ε sustituyendo a la subunidad γ puede modificar dramáticamente la sensibilidad a BAR mediante la alteración de la eficacia del GABA a la hora de activar el canal.<sup>13</sup> Entre los antiepilépticos que encontramos en este grupo está el **FENOBARBITAL**, cuyo principal efecto se manifiesta a través de los receptores postsinápticos del GABA. Además, bloquea los canales de Na<sup>+</sup> y de K<sup>+</sup>; reduce la actividad presináptica del flujo de Ca<sup>2+</sup> y posiblemente inhibe la corriente mediada por el glutamato<sup>19</sup>. Se ha restringido su uso a favor de alternativas más modernas debido a sus efectos sedantes, de confusión y enlentecimiento cognitivo, así como hiperactividad paradójica en niños<sup>13</sup>.

Un anticonvulsivo, con actividad similar a los BAR, es el **LORECLEZOL**. Su acción se ve potenciada por el flumazenilo, el cual incrementa aún más el umbral convulsivo. En el hipocampo actúa potenciando impulsos inhibitorios e inhibiendo descargas de tipo epiléptico. A altas concentraciones (>6 μM) produce una inhibición de las corrientes de Cl<sup>-</sup> del receptor GABA<sub>A</sub>, aumentando el índice aparente de insensibilización. Este descubrimiento ha tenido importantes implicaciones clínicas, ya que altos niveles del fármaco pueden inhibir la función del receptor GABA<sub>A</sub> y, potencialmente, desencadenar una actividad convulsivante<sup>13</sup>.

El **FELBAMATO** es un anticonvulsivo del que se desconoce exactamente su mecanismo de acción. A parte de bloquear los receptores de NMDA, parece estar relacionado con el sitio barbiturato del receptor GABA<sub>A</sub> o, al menos, presentar una acción similar que podría estar

ligada a un aumento de las corrientes de  $\text{Cl}^-$  en neuronas corticales. Se lanzó como un prometedor anticonvulsivo, pero como ya hemos visto, su uso se ha restringido después de recientes informes de anemia aplásica y fallo hepático<sup>13</sup>. Derivados como el **FLUOROFELBAMATO** y el **CARISBAMATO**, no asociados con toxicidad hematopoyética o hepática, pueden revivir el interés en agentes similares al felbamato<sup>19</sup>.

Representando al grupo de los **neuroesteroides** podemos destacar la **GANAXOLONA** ( $3\alpha$ -hidroxi- $3\beta$ -metil- $5\alpha$ -pregnan-20-ona), análogo sintético de la alopregnanolona, metabolito natural de la progesterona que actúa como potente modulador de los receptores  $\text{GABA}_A$ . En la actualidad está bajo evaluación por parte de Marinus Pharmaceuticals para el tratamiento en el inicio de convulsiones parciales<sup>19</sup>. Al añadir un grupo  $3\beta$ -metil en la ganaxolona, se previene el metabolismo posterior del grupo  $3\alpha$ -hidroxi, prolongando así su acción sobre el receptor<sup>13</sup>. En un estudio sobre pacientes portadores del síndrome de West (encefalopatía epiléptica de la infancia), se demostró que es eficaz y segura como fármaco agregado en el control de los espasmos epilépticos (Lechtemberg y cols., 1996)<sup>20</sup>. También presenta una especial utilidad en mujeres con epilepsia catamenial, al igual que en niños con espasmos infantiles (Pieribone y cols., 2007)<sup>21</sup>.

#### **B. Fármacos con acción indirecta sobre el GABA:**

El **ÁCIDO VALPROICO** es un antiepiléptico eficaz y de amplio espectro, con varios mecanismos de acción. Es un inhibidor de la semialdehído succínico deshidrogenasa y de la GABA transaminasa, enzimas relacionadas con la degradación del GABA, manteniendo así altos los niveles del neurotransmisor. También produce un incremento significativo de la actividad de la GAD, aumentando la síntesis de GABA en regiones cerebrales como la sustancia negra, supuesta zona involucrada en el control de la generación y propagación de convulsiones. Por otro lado, reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios como el ácido gamma-hidroxibutírico y atenúa la excitación inducida por receptores de glutamato NMDA. Mecanismos anticonvulsivos adicionales incluyen, el bloqueo de canales de  $\text{Na}^+$  y la reducción de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$ ; explicando así su utilidad frente a convulsiones parciales y de ausencia<sup>22</sup>.

Además, se presenta la **TIAGABINA**, que inhibe de manera específica la recaptación presináptica del GABA en neuronas y glía mediante la unión a los sitios de reconocimiento asociados con el transportador de GABA GAT-1. Prolonga el tiempo de permanencia del GABA en las sinapsis, previniendo así la propagación de impulsos nerviosos, y disminuye significativamente la frecuencia de convulsiones en pacientes con crisis epilépticas<sup>22</sup>.

Otro mecanismo es el de la **VIGABATRINA**, que inhibe el metabolismo enzimático de GABA uniéndose irreversiblemente a la GABA-transaminasa. Se trata de un inhibidor suicida, que ha demostrado eficacia en crisis parciales con o sin generalización secundaria. Su mayor limitación es su potencial de producir alteración del campo visual en tratamientos crónicos<sup>13</sup>.

El **ESTIRIPENTOL** es un anticonvulsivo auxiliar que actúa inhibiendo el citocromo P450, aunque recientemente, se ha demostrado su eficacia en el control de las crisis, gracias a que incrementa el tiempo de apertura de los canales de  $Cl^-$ . La saturación del sitio de unión de BAR con fenobarbital bloquea la acción del estiripentol, sugiriendo un mecanismo similar al de los BAR<sup>13</sup>.

### 5.2.2 Receptor GABA<sub>B</sub>

Es un receptor metabotrópico con siete dominios transmembrana localizado principalmente en la médula espinal. Debe formar heterodímeros funcionales (GABA<sub>B1</sub> y GABA<sub>B2</sub>) para llevar a cabo distintas acciones según su localización. Los receptores presinápticos inducen una disminución en la liberación de neurotransmisores (glutamato y monoaminas), gracias a la activación de segundos mensajeros que inhiben la entrada de  $Ca^{2+}$ . Sin embargo, la unión de un agonista al receptor GABA<sub>B</sub> postsináptico, aumenta la salida de  $K^+$  al medio extracelular, produciendo un potencial inhibitorio lento debido a la hiperpolarización de las neuronas. Además, regulan la señalización intracelular inhibiendo a la adenilato ciclasa. El único fármaco aprobado actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) que actúa sobre este receptor, es el relajante muscular **BACLOFEN**, que actúa como agonista del receptor GABA<sub>B</sub>, pero es inactivo en los receptores GABA<sub>A</sub><sup>23</sup>. Este fármaco no está indicado en la epilepsia, ya que puede empeorar las convulsiones.

Estos receptores también se han asociado con la epilepsia, según autores como Kerr y Anaya, citados por Bettler<sup>25</sup>, que defienden que un polimorfismo del receptor GABA<sub>B1</sub> confiere una alta susceptibilidad a la epilepsia del lóbulo temporal y, además, influye sobre la severidad de las crisis.

## 5.3 CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DE VOLTAJE.

### 5.3.1 Canales de $Na^+$ dependientes de voltaje.

Formados por una subunidad  $\alpha$ , una  $\beta_1$  y una  $\beta_2$ . La subunidad  $\alpha$  tienen cuatro dominios que conforman el poro del canal y, a su vez, cada dominio está formado por seis segmentos

transmembrana. El cuarto actúa como sensor de voltaje y las subunidades  $\beta$  actúan como moduladoras.

El canal de  $\text{Na}^+$  produce potenciales de acción en respuesta a la despolarización parcial de la membrana, por ello, al inhibirlo se estabiliza la membrana y disminuyen las crisis epilépticas<sup>8</sup>. La mayor parte de los antiepilépticos clásicos actúan por este mecanismo, como son la **FENITOÍNA, CARBAMAZEPINA, FENOBARBITAL y ÁCIDO VALPROICO**, que se unen al canal cuando la neurona está despolarizada y son dependientes de uso (más eficaces cuantas más descargas se producen en la neurona), lo que produce un bloqueo selectivo que afecta más a las descargas paroxísticas que a las normales<sup>26</sup>. También actúan por este mecanismo el **TOPIRAMATO**, ya citado anteriormente y la **LAMOTRIGINA**, que bloquea estos canales principalmente en células despolarizadas, alterando escasamente la actividad fisiológica normal. A mayores concentraciones actúa inhibiendo los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , disminuyendo la liberación de glutamato, lo que ayudaría a reducir el tono glutamatérgico excesivo en las crisis epilépticas<sup>27</sup>.

La **ESLICARBAZEPINA**, es un fármaco que estabiliza el estado inactivado de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, impidiendo que vuelvan al estado activado y posibiliten el disparo neuronal repetitivo. Indicado como terapia adyuvante en pacientes con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria<sup>22</sup>.

Tenemos también antiepilépticos de tercera generación como la **FOSFENITOÍNA**, que es un profármaco de la fenitoína que bloquea los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, y la **RUFINAMIDA**, que prolonga el estado de inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje y disminuye las descargas repetitivas sostenidas de los potenciales de acción dependientes de  $\text{Na}^+$  a nivel neuronal.

### **5.3.2 Canales de $\text{Ca}^{2+}$ dependientes de voltaje.**

Estos canales se asocian con la liberación de neurotransmisores y con la despolarización sostenida de la neurona. Están formados por dos subunidades  $\alpha$ , una  $\beta$ , una  $\gamma$  y una  $\delta$ , y son regulados por los cambios de voltaje y por los receptores  $\text{GABA}_B$  presinápticos.

La función del canal se debe a  $\alpha_1$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , el resto de subunidades son reguladoras. La subunidad  $\alpha_1$  tiene cuatro dominios que al cerrarse sobre sí mismos forman el poro del canal. Cada dominio tiene seis segmentos transmembrana y el cuarto dominio es el que tiene sensor de voltaje. Consta de las isoformas A, B, C, D, E y S. La isoforma A de la subunidad  $\alpha_1$  se localiza en el gen CACNA1. Mutaciones en este gen se han asociado con la migraña

hemipléjica familiar, la ataxia episódica de tipo 2 y la ataxia cerebelosa pura autosómica dominante<sup>8</sup>.

La **ETOSUXIMIDA**, es un antiepiléptico clásico que actúa sobre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo T y está especialmente indicada para el tratamiento de las ausencias. También tenemos antiepilépticos de segunda generación como la **LAMOTRIGINA**, ya comentada, que beneficia la crisis epiléptica reduciendo la liberación de glutamato. La **PREGABALINA** es un ligando específico de estos canales que atenúa la despolarización inducida por el flujo de iones  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la neurona en la terminal nerviosa. Además, disminuye las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y las concentraciones cerebrales de glutamato (Joshi y Taylor, 2006)<sup>28</sup>.

### 5.3.3 Canales de $\text{K}^+$ dependientes de voltaje.

Este canal participa en la repolarización e hiperpolarización de la membrana. Sus alteraciones pueden provocar un estado de hiperexcitabilidad que facilita las crisis epilépticas. Se han descrito más de 20 canales de  $\text{K}^+$  y por su biología molecular se agrupan en cuatro superfamilias. Tiene una subunidad  $\alpha$  con seis dominios transmembrana y es S4 el que actúa como sensor de voltaje<sup>8</sup>.

La **RETIGABINA** es un nuevo anticonvulsivo en fase de investigación por Valent y Pharmaceutical<sup>19</sup>. Su mecanismo de acción está relacionado principalmente con la apertura de los canales neuronales de  $\text{K}^+$  (Main MJ et al; 2000)<sup>29</sup>. Estabiliza el potencial de membrana en reposo y controla la excitabilidad eléctrica en las neuronas, previniendo la aparición de descargas de potenciales de acción epileptogénicas. Un estudio controlado y aleatorizado demostró su eficacia en el control de las crisis parciales, así como su buena tolerabilidad (Sachdeo y cols., 2005)<sup>30</sup>, y ha sido corroborado recientemente en el tratamiento de las crisis focales refractarias en adultos. (Porter y cols., 2007)<sup>31</sup>.

## 5.4 OTROS TRATAMIENTOS PARA LA EPILEPSIA

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos para el tratamiento de la epilepsia con mecanismos de acción distintos a los vistos hasta ahora. Estos fármacos podrían abrir nuevas alternativas terapéuticas para un grupo de personas con epilepsia refractaria que aún persisten con convulsiones y con una mala calidad de vida<sup>32</sup>.

**BRIVARACETAM y LEVETIRACETAM.** Ambos fármacos muestran afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta

proteína todavía tiene que ser dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis del glutamato. La diferencia entre ambos fármacos es que brivaracetam es selectivo para esta proteína, con mayor afinidad y más potencia, lo que se traduce en una mayor supresión de las convulsiones<sup>33</sup>.

**LOSIGAMONA.** Es un nuevo fármaco anticonvulsivo que se administra como mezcla racémica. Ha sido sintetizada por Willmar Schabe Company, de Alemania, quienes han demostrado en experimentos con animales su eficacia para el control de las convulsiones. No se conoce con certeza su mecanismo de acción, aunque algunos estudios indican que el efecto anticonvulsivo podría estar relacionado con una acción moduladora sobre la liberación del glutamato<sup>19</sup>.

**GABAPENTINA.** Antiepiléptico análogo del GABA y con capacidad para atravesar la BHE. Su mecanismo de acción no está relacionado con el GABA, sino que modula la acción de enzimas como la GABA-sintasa, la GAD y la glutamato sintetasa; o se relaciona con los canales de  $Ca^{2+}$ . Aunque no se conozca su mecanismo de acción exacto, se sabe que incrementa la respuesta no sináptica al GABA en el tejido neuronal in vitro y los niveles de GABA en cerebro<sup>13</sup>.

**SULTAMO, ZONISAMIDA, ACETAZOLAMINA y TOPIRAMATO.** Son inhibidores de la anhidrasa carbónica, enzima encargada de mantener el pH intracelular. Por ello, al inhibirla, se disminuye el pH a nivel intracelular. El organismo compensa esta situación con la introducción de iones  $K^+$  produciendo una hiperpolarización, que se traduce en un aumento del umbral convulsivo. Con ello se disminuye la excitabilidad de la neurona y por ello se usan como antiepilépticos<sup>11</sup>.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Se plantea pasar a la cirugía en aquellos pacientes con crisis mal controladas a pesar de una correcta medicación durante al menos un año. Las modalidades quirúrgicas antiepilépticas actualmente disponibles son: la extirpación del área epileptógena, desconexión del área epileptógena u otros como la estimulación del nervio vago<sup>34</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

En una crisis epiléptica intervienen distintos sistemas, por tanto, se puede intervenir mediante distintas acciones. Es importante el estudio de los diferentes receptores y canales desde un punto de vista genético, ya que muchos estudios han revelado una mayor incidencia de crisis o síndromes epilépticos debidos a mutaciones en las subunidades que los conforman. Gracias al desarrollo científico, se conoce cada vez mejor el mecanismo de esta enfermedad y su tratamiento. En primer lugar, se opta por la monoterapia y, en caso de que no funcione, se recurre a la combinación de varios fármacos antiepilépticos. Muchos antiepilépticos clásicos se han visto desplazados por otros fármacos debido al gran número de pacientes farmacorresistentes y a su fuerte efecto ansiolítico (BZD), el cual empobrece la calidad de vida de los pacientes. Con el objetivo de solventar estas desventajas, se han desarrollado fármacos con nuevos mecanismos de acción (Topiramato) y se aplica cirugía en aquellos pacientes donde no se consiguen controlar las crisis epilépticas. A pesar de ello, un importante porcentaje de la población sigue afectada por crisis refractarias y, en países con ingresos bajos, los enfermos no tienen acceso al tratamiento que necesitan.

Aunque existe una gran cantidad de publicaciones sobre la epilepsia, su mecanismo fisiopatológico y los posibles tratamientos de la enfermedad, aún queda mucho por investigar y, es necesario reforzar los esfuerzos públicos y privados por mejorar la atención y reducir el impacto de la enfermedad.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Scharfman H. *The neurobiology of epilepsy*. Curr Neurosci Rep. 2007 July; 7 (4): 348 – 354.
2. Yusta A. *Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología*. Emergencias 2005; 17: S68-S73.
3. Página web de la OMS (Organización Mundial de la Salud): <http://www.who.int/es/>
4. Página web de la Liga Chilena contra la Epilepsia: <https://www.ligaepilepsia.cl/>
5. Saíz RA. Antiepilépticos: *Aportación de los nuevos fármacos*. Acta Neurol Colomb. 2010. Vol 26 - N° 1 (Supl 1:1)
6. Página web del National Institute of Neurological Disorders and Stroke: <http://espanol.ninds.nih.gov/>

7. Cioffi CL, Guzzo PR. *Inhibitors of Glycine Transporter-1: Potential Therapeutics for the Treatment of CNS Disorders*. Currents Topics in Medicinal Chemistry. 2016
8. Armijo J.A., De las Cuevas I, Adín J. *Canales iónicos y epilepsia*. Neurol 2000; 30 (Supl 1); S25 - S41.
9. Página web de Instituto de Altos Estudios Universitarios: <http://www.iaeu.edu.es/>
10. Torres M, Bustos J.L, Granados F. *Fisiopatología del estatus epiléptico*. Neurol Colomb. 2011. Vol 27 - N° 1 (Supl 1 : 1)
11. Shank RP, Gardocki JF, Steeter AJ, et al. *An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetic and mechanism of action*. Epilepsia 2000; 41 Suppl: 53-9.
12. Aujla P, Fetell M, Jensen F. *Talampanel supresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model*. Epilepsia 2009. 50 (4): 694 - 701.
13. Greenfield LJ Jr1. *Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABA<sub>A</sub> receptors*. Elsevier. 2013 Oct.
14. Fang Y, Wang X. *Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus*. Seizure. 2015. 14 – 20.
15. Luján-Miras R. *Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas*. Revista de Neurología 2005; 40 (1); 43-53
16. Bollan K, King D, Robertson L et al. *GABA<sub>A</sub> receptor composition is determined by distinct assembly signals within  $\alpha$  and  $\beta$  subunits*. J Biol Chem. 2003 Feb 14; 278(7):4747-55.
17. Ng YT, Collins SD. *Clobazam*. Neurother 2007; 4; 138-44.
18. Quintans-Júnior L, Silva D, Siqueira J et al. *Anticonvulsant Property of N-Salicyloyltryptamine: Evidence of Enhance of Central GABAergic Neurotransmission*. J Epilepsy Clin Neurophysiol; 2009; 15(4): 165-168.
19. Roberto Horacio Caraballo, Natalio Fejerman. *Tratamiento de las Epilepsias*. Ed. Médica Panamericana. 2009.
20. Lechtemberg R, Villeneuve N, Monaghan EP, et al. *An open dose escalation study to evaluate the safety and tolerability of ganaxoxone in the treatment of refractory epilepsy in pediatrics patients*. Epilepsia 1996; 17 (Suppl. 5):204.
21. Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, et al. *Clinical evaluation of ganaxoxone in pediatric and adoloscents patients with refractory epilepsy*. Epilepsia 2007; 48(10): 1870-4.

22. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2016.
23. Brown KM, Roy KK, Hockerman GH, Doerksen RJ, Colby DA. *Activation of the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type B (GABA(B)) Receptor by Agonists and Positive Allosteric Modulators*. ACS Journal of Medical Chemistry. 2015.
24. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol. Rev* 2004; 84: 835-867.
25. Robert L, Macdonald, Kelly K. *Antiepileptic Drug Mechanism of Action*. *Epilepsia* 1995. 36, Suppl 2: S2 - S- 12.
26. García A, López N, Álvarez M., Pampliega A, Oliver C, Asensio M, et al. *Lamotrigina en epilepsia refractaria*. *Neurol* 2004; 38 (4): 301 – 303.
27. Joshi I, Taylor CP. *Pregabalin action at a model synapse; binding to presynaptic calcium channel alpha 2-delta subunit reduces neurotransmission in mice*. *Eur J Pharmacol* 2006; 553; 82-8.
28. Main MJ, Cryan JE, Dupere JR, Cox B, Clare JJ, Burbidge SA. *Modulation of KCNQ2/3 potassium channels by the novel anticonvulsant retigabine*. *Mol Pharmacol* 2000. 58: 253-262.
29. Sachdeo R, Porter R, Biton B, et al. *Dose finding study of retigabine (a novel antiepileptic drug) in patients with epilepsy*. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 8): 185
30. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al. *Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures*. *Neurology* 2007; 68(15): 1197-204.
31. González W. *Antiepilépticos de tercera generación*. *Acta Neurol Colomb*. 2010. Vol. 26- N° 1 (Supl 1:1).
32. Klirgaard H, Matagne A, Nicoliar J.M, Gillard M, Lamberty Y, De Ryck M et al. *Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment*. *Epilepsia*. 2016. 1 – 11.
33. Cuéllar R, Molinero M. *Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control*. *Neurol* 2003; 37 (4): 371 – 375.