EPILEPSIA

Posted on 10 enero, 2017 by Luisa L. Rocha Arrieta y Erick Luna Hernández



En la antigüedad la epilepsia era considerada una enfermedad de origen divino o posesión demoníaca, ya que no tenía una causa o explicación física. Los griegos consideraban que sólo un dios podía lanzar personas al suelo, privándolos de sus sentidos. La primera mención de la epilepsia data de varios siglos antes de la era cristiana, y se le ubica en una lápida de piedra encontrada en Babilonia.

Category: Ciencia

Tag: Ciencias Naturales

En la antigüedad, la epilepsia era considerada como una enfermedad de origen divino o posesión demoníaca, ya que no tenía una causa o explicación física. Los griegos creían que sólo un dios podía lanzar personas al suelo, privándolas de sus sentidos.

La primera mención de la epilepsia data de varios siglos antes de la era cristiana, y se le ubica en una lápida encontrada en Babilonia. En ella se describen las características de dicho trastorno, incluyendo los factores que precipitaban a las crisis convulsivas así como signos y síntomas posteriores a las mismas. Muchos años más tarde surgen algunas teorías sobre las posibles causas de la epilepsia, pero eventualmente se volvía a asegurar que esta enfermedad tenía que ver con

una posesión demoníaca e que incluso era desencadenada por la presencia de la luna llena .

> *La epilepsia es un síndrome neurológico crónico, el cual puede estar asociado a diferentes factores clínicos, electrofisiológicos y patológicos.*

Después de años de investigación, se determinó que la epilepsia es un síndrome neurológico crónico, el cual puede estar asociado a diferentes factores clínicos, electrofisiológicos y patológicos . La epilepsia se define como un trastorno crónico caracterizado por crisis convulsivas recurrentes , mientras que una convulsión es un evento esporádico ocasionado por una descarga eléctrica excesiva y desordenada en el tejido nervioso . La epilepsia es una enfermedad que afecta alrededor del 2% de la población mundial, representando no sólo un alto costo económico, sino también un importante desgaste familiar y social .

Los síndromes epilépticos pueden clasificarse bajo diferentes criterios, tales como el sitio donde se origina la crisis y por su etiología . Al clasificarse por las estructuras cerebrales que abarca la hipersincronización neuronal, las crisis epilépticas se dividen en parciales y generalizadas ; las crisis parciales afectan áreas específicas del cerebro, mientras que las crisis generalizadas afectan ambos hemisferios cerebrales .

> *La epilepsia se divide en sintomática, criptogénica e idiopática.*

Tomando en cuenta su etiología, la epilepsia se divide en sintomática, criptogénica e idiopática . Un síndrome epiléptico sintomático es originado por una lesión estructural en el cerebro, por lo que es considerado como un síntoma, no una enfermedad. Un síndrome epiléptico criptogénico tiene una causa oculta y se apuesta a que es un síntoma, aunque no tenga una etiología definida. Por último, un síndrome epiléptico idiopático tiene una posible causa genética, por lo que la epilepsia ya no es un síntoma, sino una enfermedad .

> *Debido a la diversidad de causas que originan a la epilepsia como un síntoma o enfermedad, se han buscado nuevas alternativas de tratamiento.*

Debido a la diversidad de causas que originan a la epilepsia, como un síntoma o enfermedad, se han buscado nuevas alternativas de tratamiento. El tratamiento farmacológico es el que más destaca . Dentro de los fármacos utilizados en la farmacoterapia de la epilepsia están el fenobarbital, usado en el tratamiento de crisis parciales y clónico-tónicas generalizadas, y actúa principalmente sobre unos receptores llamados $GABA_A$, disminuyendo la excitabilidad neuronal .[5] La fenitoína es generalmente utilizada como tratamiento en varios tipos de epilepsia, a excepción de las crisis de ausencia, y actúa principalmente inactivando los canales de Na^+ voltaje-dependientes, reduciendo

la frecuencia de disparo neuronal. Por su parte, la carbamazepina es otro fármaco utilizado como antiepiléptico en el tratamiento de convulsiones generalizadas y parciales clónico-tónicas con un mecanismo de acción muy similar al de la fenitoína . Además de estos fármacos, las benzodiacepinas igualmente son utilizadas como antiepilépticos eficientes en el tratamiento de epilepsias generalizadas y parciales, aumentando la conductancia del cloro en los receptores $GABA_A$. El valproato de sodio es un fármaco que bloquea los canales de Na^+ voltaje-dependientes y es ampliamente utilizado en el tratamiento de cualquier tipo de epilepsia, mostrando una alta eficacia en crisis epilépticas generalizadas . Además de los fármacos antes mencionados, existen otros más.



A pesar del desarrollo de un gran número de fármacos antiepilépticos, existe una parte de la población diagnosticada con epilepsia la cual no responde a la farmacoterapia convencional, por lo que a su trastorno se le denomina epilepsia fármaco-resistente. La epilepsia fármaco-resistente es aquella que no se controla aun tratándose diariamente con dos o tres fármacos diferentes a dosis terapéuticas adecuadas por al menos 2 años . Alrededor del 30% de los pacientes con epilepsia

presentan epilepsia fármaco-resistente , mostrando no sólo un desgaste físico y emocional enorme, sino también un gran gasto económico, asociado a una dependencia familiar y social .

> *Uno de los mecanismos de la epilepsia fármaco-resistente es la incapacidad del fármaco para llegar a su blanco de acción.*

Uno de los mecanismos de la epilepsia fármaco-resistente es la incapacidad del fármaco antiepiléptico para llegar a su blanco de acción a nivel neuronal debido a la sobreexpresión de transportadores en la barrera hematoencefálica. Por lo anterior, se requiere del diseño de estrategias que acarreen a los fármacos antiepilépticos evitando la acción de los transportadores de la barrera hematoencefálica. Debido a sus características, los nanomateriales representan una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con epilepsia fármaco-resistente . Al respecto, se deben considerar algunas características del material, tales como las que se mencionan a continuación: tamaño, carga superficial, forma, vías de administración y eliminación, condiciones de la enfermedad sobre la cual se pretende trabajar, biodegradación y subproductos formados después de esta última, toxicidad inducida por su aplicación crónica, etc. . Tomando en cuenta todas estas consideraciones, la condición óptima es obtener un material nanoestructurado funcional que aumente el efecto terapéutico del fármaco, evitando al máximo la neurotoxicidad .

Al respecto, se pretende que los nanomateriales, al ser utilizados como acarreadores, aumenten la biodispersión del fármaco prolongando su liberación en el organismo y evitando que el fármaco sea degradado rápidamente por enzimas . Si el nanomaterial cumple con todas estas características, se asegura una mayor eficacia del fármaco .

> *Nanopartículas metálicas y biopolímeros, nuevos materiales con los que se incursiona para su posible tratamiento.*

Los materiales con los cuales se ha incursionado en el posible tratamiento de epilepsia son nanopartículas metálicas y biopolímeros . El uso de nanopartículas metálicas puede presentar un inconveniente, ya que existe el riesgo de que al administrarse constantemente se acumulen en el organismo y a largo plazo se desencadene un efecto tóxico . Es por ello que se ha apostado por el uso de materiales biodegradables como es el caso de materiales nanoestruturados a base de polisacáridos . Al respecto, se sabe que los polisacáridos presentan buena biocompatibilidad y aumentan la biodispersíon de los fármacos. Aunado a esto, los polisacáridos se biodegradan, sin generar subproductos tóxicos .

Luego de años de investigación en el tratamiento de la epilepsia, se han logrado entender diversas causas y factores que detonan las crisis epilépticas, así como las alternativas de tratamiento más adecuadas. Si bien el estudio y tratamiento de la epilepsia han tenido un gran avance, aún queda mucho por aprender. Es posible que en un futuro, la incorporación de materiales nanoestructurados

como acarreadores de fármacos a través de la barrera hematoencefálica sea capaz de controlar la aparición de crisis epilépticas y mejorar la calidad de vida de miles de personas diagnosticadas con epilepsia. C^2

Bibliografía.

1. Calva Rodriguez, D. R. *Reseña Histórica Del Informe Médico Moral de La Penosísima y Rigorosa Enfermedad de La Epilepsia* "1754"; Primera.; Secretaría de salud. Gobierno del estado de puebla.: Puebla, Puebla, 2004.
2. López S., I. M.; Varela E, X.; Marca G., S. Síndromes Epilépticos En Niños y Adolescentes. *Rev. Médica Clínica Las Condes* 2016, 24, 915–927.
3. Josephson, C. B.; Sandy, S.; Jette, N.; Sajobi, T. T.; Marshall, D.; Wiebe, S. *A Systematic Review of Clinical Decision Rules for Epilepsy.* Epilepsy Behav. 2016, 57, Part A, 69–76.
4. Rodrigo, K. *The Clinical Psychologist's Handbook of Epilepsy*; 2001; Vol. 39.
5. Rocha, L.; Santana-Gómez, C.; Rosillo-de la Torre, a.; Magdaleno-Madrigal, V.; Alonso-Vanegas, M.; Velasco, F.; Bruno-Blanch, L. Epilepsy Therapeutics; Elsevier Inc., 2015; Vol. 3.
6. Seino, M. *Classification Criteria of Epileptic Seizures and Syndromes*. Epilepsy Res. 2006, 70, 27–33.
7. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes.* Epilepsia 1989, 30, 389–399.
8. Bennewitz, M. F.; Saltzman, W. M. *Nanotechnology for Delivery of Drugs to the Brain for Epilepsy*. Neurotherapeutics 2009, 6, 323–336.
9. Lee, G. P. *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*; 2010; Vol. 54.
10. Lopes-Cendes, I.; Oliveira Ribeiro, P. A. *Aspectos Genéticos de Las Epilepsias: Una Visión Actualizada.* Rev. Médica Clínica Las Condes 2013, 24, 909–914.
11. Engel, J. ILAE *Classification of Epilepsy Syndromes*. Epilepsy Res. 2006, 70.
12. Daroff, R. B.; Aminoff, M. J. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*; Elsevier Science, 2014.
13. Acharya, M. M.; Hattiangady, B.; Shetty, A. K. *Progress in Neuroprotective Strategies for Preventing Epilepsy.* Prog. Neurobiol. 2008, 84, 363–404.
14. Brodie, M. J.; Dichter, M. a. Established Antiepileptic Drugs. Seizure 1997, 6, 159–174.
15. Kwan, P.; Sills, G. J.; Brodie, M. J. *The Mechanisms of Action of Commonly Used Antiepileptic Drugs*. Pharmacol. Ther. 2001, 90, 21–34.
16. López-Hernández, E.; Bravo, J.; Solís, H. *Epilepsia y Antiepilépticos de Primera y Segunda Generación.* Aspectos Básicos Útiles En La Práctica Clínica. 2005, 48.
17. Davies, J. a. *Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs.* Seizure 1995, 4, 267–272.
18. White, H. S.; Smith, M. D.; Wilcox, K. S. *Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs.* Int. Rev.

Neurobiol. 2007, 81, 85–110.
19. Solari B., F. *Estado Epiléptico, Consideraciones Sobre Manejo Y Tratamiento.* Rev. Médica Clínica Las Condes 2013, 24, 938–945.
20. Herrera-Vázquez, O.; Rojas, A. T.; Fleury, A. *Neuroinflamación y Epilepsia.* Tip 2016, 19, 24–31.
21. Rosillo-de la Torre, A.; Luna-Bárcenas, G.; Orozco-Suárez, S.; Salgado-Ceballos, H.; García, P.; Lazarowski, A.; Rocha, L. *Pharmacoresistant Epilepsy and Nanotechnology.* Front. Biosci. (Elite Ed). 2014, 6, 329–340.
22. Kwan, P.; Schachter, S. C.; Brodie, M. J. *Drug-Resistant Epilepsy.* N. Engl. J. Med. 2011, 365, 919–926.
23. López, T.; Ortiz, E.; Meza, D.; Basaldella, E.; Bokhimi, X.; Magaña, C.; Sepúlveda, A.; Rodríguez, F.; Ruiz, J. *Controlled Release of Phenytoin for Epilepsy Treatment from Titania and Silica Based Materials*. Mater. Chem. Phys. 2011, 126, 922–929.
24. Lehner, R.; Wang, X.; Wolf, M.; Hunziker, P. *Designing Switchable Nanosystems for Medical Application.* J. Control. Release 2012, 161, 307–316.
25. Gao, X.; Gu, X.; Chen, H. Chapter 3 – *The Distribution and Elimination of Nanomaterials in Brain.* Neurotox. Nanomater. Nanomedicine 2017, 59–74.
26. Biddlestone-Thorpe, L.; Marchi, N.; Guo, K.; Ghosh, C.; Janigro, D.; Valerie, K.; Yang, H. *Nanomaterial-Mediated CNS Delivery of Diagnostic and Therapeutic Agents*. Adv. Drug Deliv. Rev. 2012, 64, 605–613.
27. Alam, M. I.; Beg, S.; Samad, A.; Baboota, S.; Kohli, K.; Ali, J.; Ahuja, A.; Akbar, M. *Strategy for Effective Brain Drug Delivery*. Eur. J. Pharm. Sci. 2010, 40, 385–403.
28. Wang, Z. H.; Wang, Z. Y.; Sun, C. S.; Wang, C. Y.; Jiang, T. Y.; Wang, S. L. *Trimethylated Chitosan-Conjugated PLGA Nanoparticles for the Delivery of Drugs to the Brain.* Biomaterials 2010, 31, 908–915.
29. Wong, H. L.; Wu, X. Y.; Bendayan, R. *Nanotechnological Advances for the Delivery of CNS Therapeutics.* Adv. Drug Deliv. Rev. 2012, 64, 686–700.
30. Khalilalrahman, D.; Kuen-Song, L. *Inorganic Nanomaterials as Revolutionary Devices in Drug Delivery Systems*. 2012.
31. Chen, Y.; Liu, L. *Modern Methods for Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier.* Adv. Drug Deliv. Rev. 2012, 64, 640–665.
32. Bickel, U.; Yoshikawa, T.; Pardridge, W. M. *Delivery of Peptides and Proteins through the Blood-Brain Barrier.* Adv. Drug Deliv. Rev. 2001, 46, 247–279.
33. Wang, S.; Jiang, T.; Ma, M.; Hu, Y.; Zhang, J. *Preparation and Evaluation of Anti-Neuroexcitation Peptide (ANEP) Loaded N-Trimethyl Chitosan Chloride Nanoparticles for Brain-Targeting*. Int. J. Pharm. 2010, 386, 249–255.
34. Mitra, S.; Gaur, U.; Ghosh, P. C.; Maitra, A. N. *Tumour Targeted Delivery of Encapsulated Dextran – Doxorubicin Conjugate Using Chitosan Nanoparticles as Carrier*. 2001, 74, 317–323.