



MECANISMO DE ACCIÓN DE ANTICONVULSIVANTES

Int. Camila Rivera Carrazana

¿QUÉ ES UNA CONVULSIÓN?

Convulsión se refiere a una **alteración transitoria de la conducta** debida a la activación rítmica, sincrónica y desordenada de poblaciones de neuronas cerebrales.

Actividad epiléptica es causada por una **hipersincronía excesiva neuronal**



MECANISMOS CELULARES IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DE LAS CONVULSIONES

- Producen por un desequilibrio entre las actividades inhibitorias y excitatorias de los agregados neuronales → lo que predispone que descarguen de manera hipersincronica.
- Genesis primaria → córtex cerebral
- Mejor marcador del evento epiléptico es la **despolarización proximal (DPS)**
 - Cuando esto se produce el potencial de la neurona se eleva por encima del umbral del **potencial de acción normal**.
 - 1° periodo comienza con **la apertura de canales de Na y luego despolarización**
 - Luego milisegundos después se **produce la apertura de canales de Ca**, este entra al citosol, se une a proteínas fijadoras de Ca y es secuestrado por la **mitocondria** previniendo una excesiva concentración de Ca que sería citotóxica.
 - Se abren canales **de K que producen la repolarización** necesaria para una nueva despolarización.

MECANISMOS DE ACCIÓN (4)

1. Inhiben esta secuencia de eventos a través de diferentes mecanismos: **modulación de los canales de cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})**. Esto puede incluir la prolongación del estado inactivado de los canales de Na^+ regulados por voltaje, la modulación positiva de los canales de K^+ y la inhibición de los canales de Ca^{2+} .
2. **Mejora de la neurotransmisión de GABA a través de acciones sobre los receptores de GABA_α** , la modulación del metabolismo de GABA y la inhibición de la recaptación de GABA en la terminal sináptica.
3. **Modulación de la liberación sináptica a través de acciones sobre la proteína vesicular sináptica SV2A** , o canales Ca^{2+} que contienen la subunidad $\alpha 2\delta$.
4. **Disminución de la excitación sináptica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato** (p. ej., receptores AMPA).

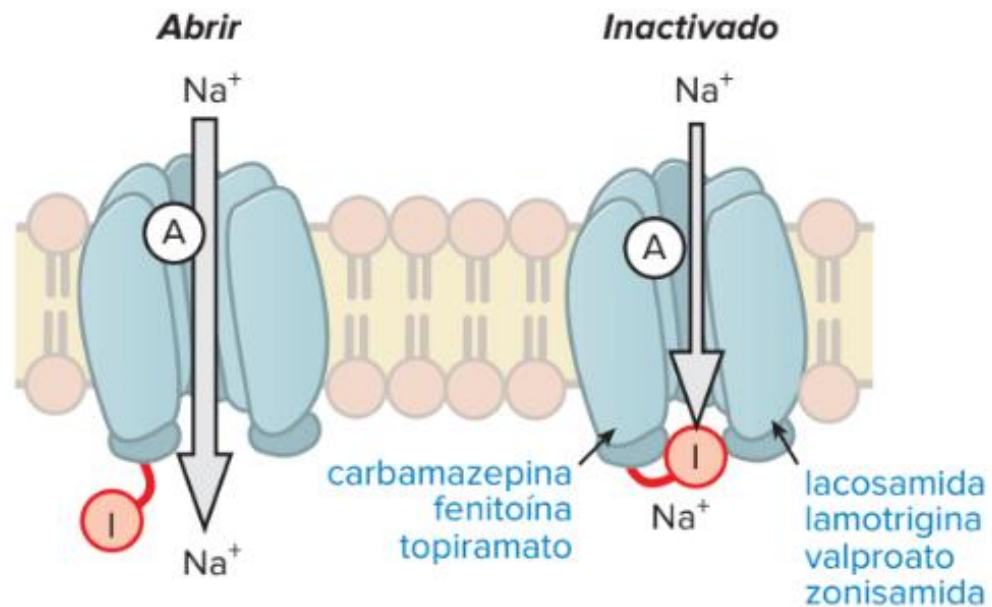


Figura 17-2 *Fármaco anticonvulsivo-aumento de la inactivación del canal de Na⁺*. Algunos medicamentos anticonvulsivos (señalados en el texto en azul) prolongan la inactivación de los canales de Na⁺, lo que reduce la capacidad de las neuronas para disparar a altas frecuencias. El canal inactivo parece permanecer abierto pero está bloqueado por la puerta de inactivación, I. Puerta de activación, A.

1. PROLONGACIÓN DEL PERIODO DE ACTIVACIÓN DE LOS CANALES DE NA VOLTAJE DEPENDIENTES

1. Carbamazepina
2. Fenitoína
3. Acido valproico
4. BDZ
5. Fenobarbital
6. Primidona

Tienen la capacidad de bloquear los trenes de potenciales de acción repetitivos de alta frecuencia que se genera en la neurona a dosis farmacológicas.

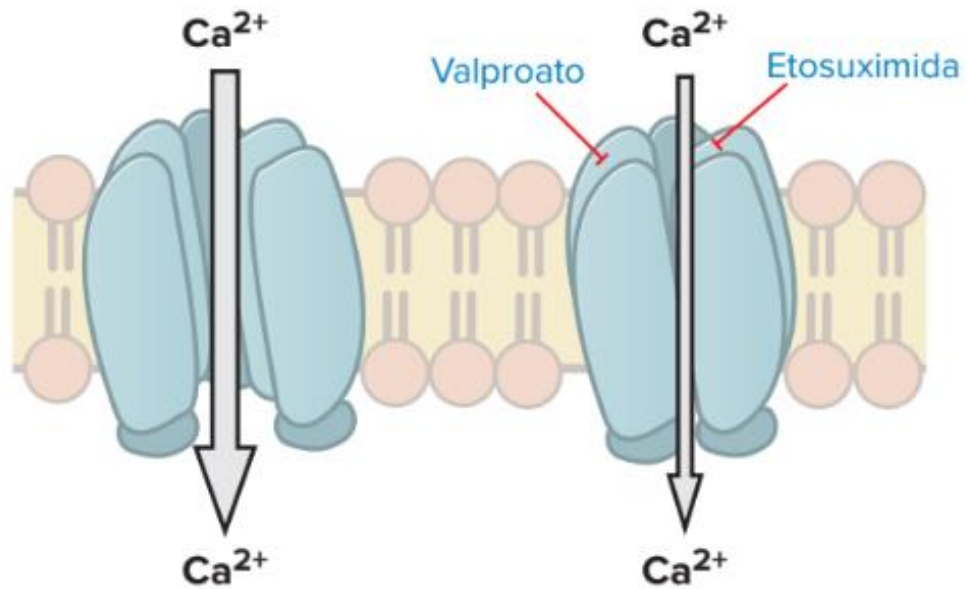


Figura 17-4 Fármacos anticonvulsivos—reducción inducida de la corriente a través de los canales de Ca^{2+} tipo T. Algunos medicamentos anticonvulsivos (p. ej., valproato y etosuximida) reducen el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo T, reduciendo así la corriente reguladora que sostiene el ritmo talámico en los picos y ondas que se observan en las convulsiones de ausencia generalizada.

BLOQUEO DE LOS CANALES T DE CA

Etosuximida a dosis terapéuticas bloquea los canales T de Ca a nivel de las neuronas talámicas. Esta droga posee gran efectividad en las crisis de ausencia (lo que tendría un importante rol en la generación de la ritmicidad en las crisis de ausencia). Ácido valproico también tiene este efecto pero es menor marcado que sus efectos sobre los canales de sodio o sobre la GABA-T

Agonistas GABAérgicos directos Progabida

Agonistas GABAérgicos indirectos

1. **Benzodiazepinas** a través de receptores benzodiazepínicos ubicados en el receptor GABA-A
2. **Barbitúricos**
 1. FENOBARBITAL, PIRIDONA apertura de canales de Cl⁻ del receptor de GABA-A
3. **Inhibidores de la Captación de GABA**
 1. TIAGABIDA, ÁCIDO VALPROICO
4. **Inhibidores de la GABA transaminasa**
 1. Vigabatrina, ácido valproico.

2. FÁRMACOS QUE AUMENTAR LA INHIBICIÓN GABAÉRGICA

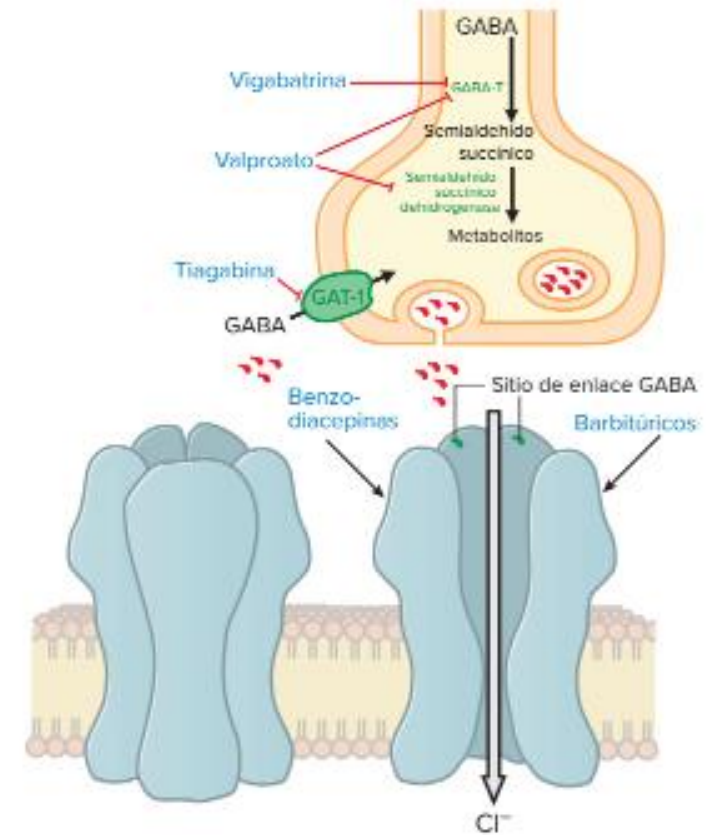


Figura 17-3 Algunos fármacos anticonvulsivos mejoran la transmisión sináptica de GABA. En presencia de GABA, el receptor GABA_A (estructura en la parte inferior izquierda) se abre, lo que permite un influjo de Cl⁻, que a su vez aumenta la polarización de la membrana. Algunos ASD (que se muestran en texto azul) actúan reduciendo el metabolismo de GABA. Otros actúan en el receptor GABA_A, mejorando la afluencia de Cl⁻ en respuesta a GABA o alargando su tiempo de permanencia sináptica al inhibir su recaptación mediante GAT-1. La gabapentina actúa presinápticamente para promover la liberación de GABA; su blanco molecular está hoy en día bajo investigación. ▼ Moléculas de GABA. GABA-T, GABA transaminasa; GAT-1, transportador neuronal de GABA (SLC6A1).

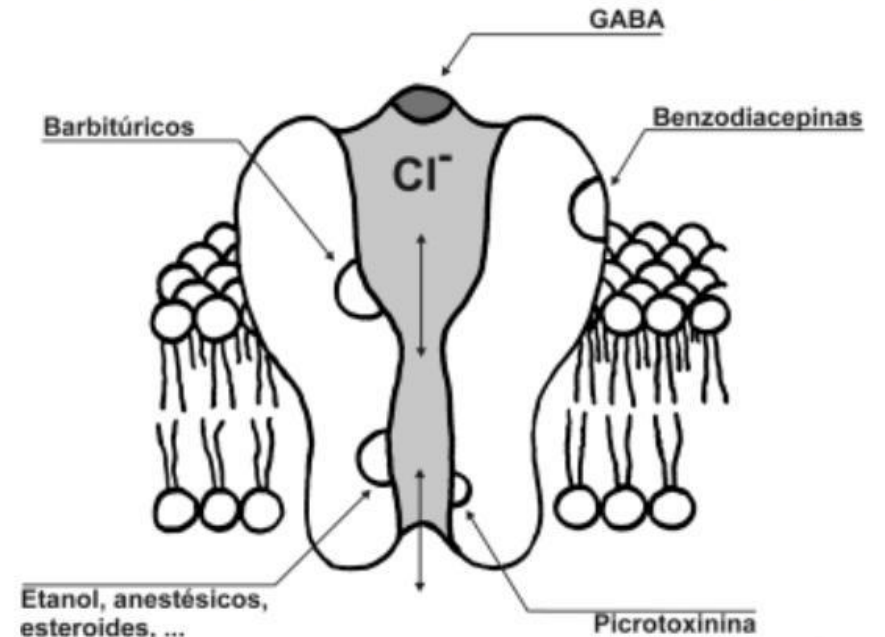
BENZODIACEPINAS

Estimulan la transmisión inhibitoria GABAérgica en **forma indirecta**, posee receptores llamados Bz1 u Omega 1, Bz2 u omega 2 dentro de la **molécula receptora de GABA-A** que al ser activado por una agonista facilita la **mayor apertura de canales de Cl** y **mayor afinidad del GABA por su receptor**.

BARBITÚRICOS

Tienen un sitio aceptor **directamente en el canal de cloro** del receptor de GABA-A y lo abren, con efecto dosis dependiente.

Representación esquemática del complejo receptor GABA_A-ionóforo cloro (receptor GABA_A) y sus diversos lugares de fijación.



Ayesta, FJ 2002

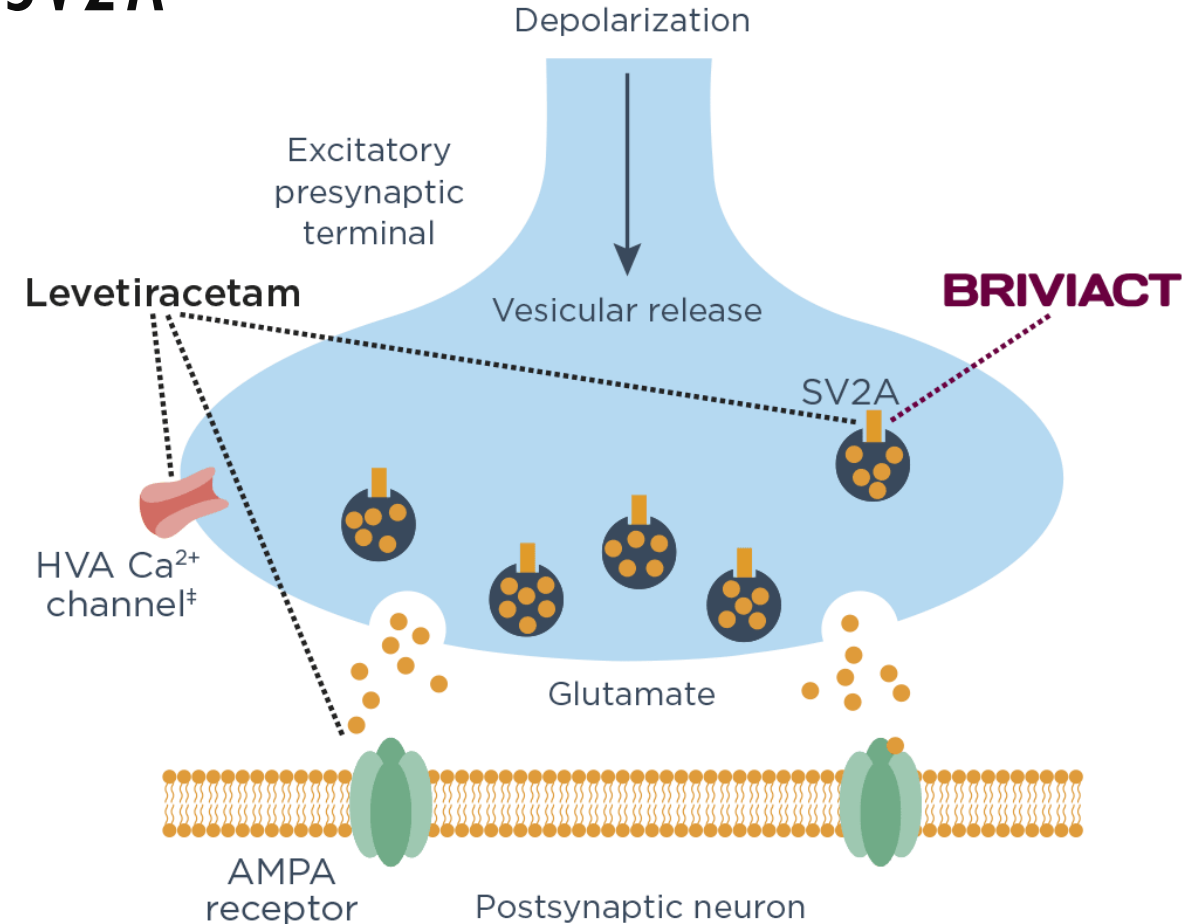
Etanol, anestésicos, esteroides, ... Picrotoxina

Ayesta, FJ 2002

3. LIBERACIÓN SINÁPTICA A TRAVÉS DE ACCIONES SOBRE LA PROTEÍNA VESICULAR SINÁPTICA SV2A

Levetiracetam

- Reduce la Liberación de Ca intraneuronal y se une a la proteína 2^a de las vesículas sinápticas involucradas en la exocitosis de neurotransmisores.
- **La función neuronal de la proteína SV2A no se comprende completamente, pero la unión del levetiracetam a SV2A podría afectar la excitabilidad neuronal al modificar la liberación de glutamato y GABA a través de una acción sobre la función vesicular.**



4. DISMINUCIÓN DE LA ACCIÓN DE NEUROTRANSMISORES EXCITATORIOS

Disminuyen la acción de los efectos del glutamato por varios mecanismos:

Felbamato y Topiramato actúa a través de este mecanismo se unen a diferentes tipos de receptores glutamatérgicos (**AMPA, kainate, NMDA, glicina**) y los inhiben.

DISMINUCION EN AL SINTESIS DE ACIDO GLUTÁMICO

INIIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

AUMENTO DE LA RECAPTACIÓN

ANTAGONISMO COMPETITIVO O NO COMPETITIVO DE LOS RECEPTORES PORT SINÁPTICO

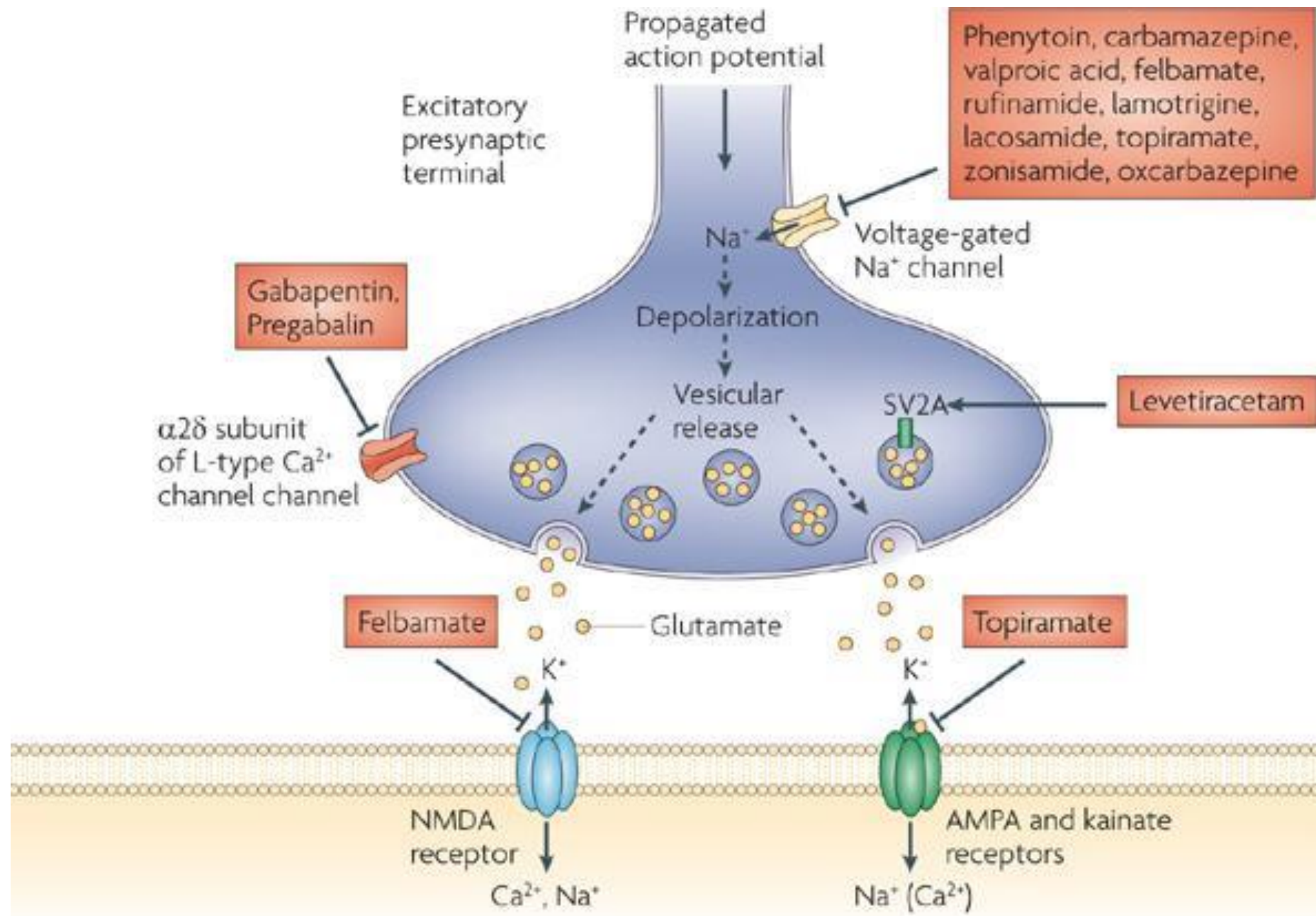


Tabla 1: Mecanismos de acción más conocidos para los anticonvulsivantes

Fármaco	Mecanismo de acción más conocido			
	Bloqueo canales Na ⁺	Potenciación GABA	Antagonismo glutamato	Bloqueo canales Ca ⁺⁺
Fenobarbital		+	+	
Ácido valproico	+	+		+
Carbamazepina	+			
Fenitoína	+			
Etosuximida				+
Lamotrigina	+		+	
Topiramato	+	+	+	
Felbamato	+	+	+	
Gabapentina		+	+	
Levetiracetam	Otro mecanismo diferente (Proteína SV2A)			

BIBLIOGRAFÍA

Carretero, M. (Noviembre 2002). Medicamentos de vanguardia: Levetiracetam . *Actualidad científica* , 21, 175-178.

Laurence, L. Brunton, Randa Hilal-Dandan. (2019). *Goodman and Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ciudad de México: MCGRAW-HILL interamericana editores.