

Esparteína y Lupanina como fitoterapias anticonvulsivas alternativas

Sparteine and lupanine as alternative anticonvulsant phytotherapies

Fridha Viridiana Villalpando Vargas¹*, Laura Guadalupe Medina Ceja¹, Sofía Rodríguez Mercado¹ y Consuelo Ventura Mejía¹

¹Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Biología Celular y Molecular, División de Ciencias Biológicas y Ambientales, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Camino Ramón Padilla Sánchez No. 2100 Nextipac, Zapopan, Jalisco C.P.45200. *Autor para correspondencia: dra.villalpando@hotmail.com, viridiana.villalpando@academicos.udg.mx

Resumen

El tratamiento de las crisis epilépticas y del status epilepticus representa un reto debido a la escasez de fármacos efectivos. La esparteína y lupanina son alcaloides quinozilidínicos presentes en la mayoría de las especies de *Lupinus*. Se han descrito numerosos efectos en sistema cardiovascular así como efectos colinérgicos sistémicos y en sistema nervioso central. Se ha descrito que esparteína disminuye la severidad de la conducta convulsiva, así como la actividad epileptiforme (trenes de descarga) en diferentes modelos de crisis: pentilentetrazol, pilocarpina y ácido kaínico.

La administración de lupanina disminuye la severidad de la conducta convulsiva y la actividad epileptiforme en el modelo de pentilentetrazol, sin embargo, no presentó efectos anticonvulsivos en los modelos de pilocarpina y ácido kaínico. No obstante, es importante realizar más estudios para determinar las dosis efectivas, así como el mecanismo preciso a través del cual estos alcaloides ejercen su efecto anticonvulsivo.

Palabras clave: Epilepsia, status epilepticus, pi-locarpina, pentilentetrazol, ácido kaínico.

Abstract

The treatment of epileptic seizures and status epilepticus represents a challenge due to the shortage of effective drugs. The sparteine and lupanine are quinozilidinic alkaloids present in the majority of the species of *Lupinus*. Numerous effects on the cardiovascular system have been described as well as cholinergic effects in systemic and central nervous system. It has been described that sparteine diminishes the severity of the convulsive behavior, as well as the epileptiform activity (discharge trains) in different crisis models: pentylenetetrazol, pilocarpine and kainic acid.

The administration of lupanine decreases the severity of the convulsive behavior and the epileptiform activity in the pentylenetetrazole model, however it did not present anticonvulsive effects in the pilocarpine and kainic acid models. However, it is important to carry out more studies to determine the most effective doses, as well as the precise mechanism through which these alkaloids exert their anticonvulsant effect.

Key words: Epilepsy, status epilepticus, pilocarpine, pentylenetetrazole, kainic acid.

Introducción

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos con mayor prevalencia que afecta a 50 millones de personas a nivel mundial, corresponde al 1% de la tasa de morbilidad mundial. La tasa de incidencia en países industrializados oscila entre 25 y 50 por cada 100 000/año habitantes (Kotsopoulos et al. 2002). Alrededor del 80% de los pacientes habitan en países en desarrollo (Jallon 2002; Bharucha 2005).

La prevalencia de pacientes con crisis convulsivas o que requieren tratamiento antiépiléptico es de 4-10 por cada 1000 habitantes. Las más altas prevalencias se han encontrado en África y América (Bharucha 2005). La incidencia de la epilepsia de acuerdo a los grupos de edad y de las crisis convulsivas no provocadas es más alta en niños, con una disminución en el primer año de vida. En los países en desarrollo se han reportado tasas más altas en adultos mayores en comparación con los niños. Por otra parte, la epilepsia es más frecuente en varones que en mujeres (Jallon 2005).

En Latino América, se estima que al menos 5 millones de personas padecen epilepsia. En México, la prevalencia oscila entre 10 y 20 por cada 1000 habitantes, lo cual demuestra que al menos 1 millón de personas son epilépticas (Ávila, 2004). El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reporta que la epilepsia se ubica en el 17vo motivo de consulta externa en medicina familiar con 541 324 consultas, de las cuales el 7.7% es de primera vez; además el 8.9% corresponde a niños menores de 9 años, el 14.4% a adolescentes, el 33.4% a hombres entre 20 y 59 años, el 31.9% a mujeres entre 20 y 59 años y el 11.4% a adultos mayores de 60 años (División Técnica de Información Estadística en Salud, IMSS. 2003).

Trinka *et al.* (2015) definen el SE: *es una condición que resulta del fracaso de los mecanismos responsables de la terminación de las crisis o bien de la iniciación de mecanismos que conducen de manera anormal, convulsiones prolongadas (después del punto de tiempo t1). Es una condición, que puede tener consecuencia a largo plazo (después del punto de tiempo t2),*

incluyendo la muerte neuronal, lesión neuronal, y la alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y la duración de las convulsiones. Por lo que esta definición, se conceptualiza en dos dimensiones operacionales: la primera es la duración de la crisis y el punto en el tiempo (t1) a partir del cual la crisis puede ser considerada como “actividad continua de la crisis”. El segundo punto de tiempo (t2) es el tiempo de actividad de la crisis a partir del cual existe un riesgo de presentar consecuencia a largo plazo. En el caso del SE convulsivo (tónico-clónico), ambos tiempos (t1 a los 5 minutos y t2 a los 30 minutos) se basan en investigación clínica y experimental. Así mismo, se ha establecido un nuevo sistema de clasificación diagnóstica del SE, el cual provee un marco para el diagnóstico clínico, investigación y manejo farmacológico para cada paciente. Este nuevo sistema considera cuatro ejes principales:

I) Semiología: enumera las diferentes formas en las que se divide el SE, indica si se involucra o no prominentemente el sistema motor o si se presentan condiciones como confusión o distintos patrones EEG. II) Etiología: conocida o desconocida III) Co-relaciones EEG. Y IV) Edad de presentación del SE, que se divide en neonatal, infancia, adolescencia, adultez y vejez.

En lo referente al SE, a nivel mundial ocurren 1 millón de eventos, con una incidencia anual que va de los 10 a los 40 casos por cada 100,000 habitantes y se asocia a una tasa de mortalidad de al menos 30% en los países en desarrollo. En los Estados Unidos de Norteamérica, se estima que el 0.5% de los pacientes epilépticos presentan un SE. Sin embargo, esta tasa se incrementa, en niños mayores de 1 año de edad. Se estima que el 70% de los pacientes presentarán un SE en alguna etapa de su vida. De los pacientes que debutan con SE, el 41% presentará crisis futuras (Hauser 1990; Hesdorffer et al. 1998; Trinka et al. 2012).

Modelos de crisis convulsivas agudas

Por otra parte, existen diversos modelos y cada uno puede estar asociado con diferentes mecanismos epileptogénicos y simular algunas

de las características de la epilepsia (Comission on Classification and Terminology, ILAE., 1981; Engel y Perdley, 1997), por lo que resulta una premisa metodológica identificar el modelo animal apropiado para probar una intervención terapéutica.



Figura 1. Modelos animales de epilepsia y crisis convulsivas (modificada de Löscher 2011). No todos los modelos animales se muestran en la imagen.

Para este propósito, nos centraremos en la breve descripción de tres modelos químicos de inducción de crisis agudas (o SE): pentilentetrazol (PTZ), pilocarpina (pilo) y ácido kaínico (AK).

El PTZ es un derivado del tetrazol (Stone, 1970), actúa como antagonista no competitivo de los receptores GABAA, interacciona con el sitio de unión a t-butil-biciclo-fosforotionato bloqueando la actividad inhibitora mediada por GABA y estableciendo un estado de hiperexcitabilidad (Hansen et al. 2004; Olsen 1981; Ramanjaneyulu & Ticku 1984). Las manifestaciones conductuales y EEG causadas por PTZ lo hacen un modelo de crisis generalizadas, las dosis alrededor de 100mg/Kg i.p. o s.c. son más frecuentemente utilizadas y desarrollan convulsiones dentro de los 20 minutos posteriores a su administración. Los cambios

conductuales inducidos por PTZ se clasifican de acuerdo a la escala de Velisek et al. (1992): 0: sin cambios conductuales, I: espasmos mioclónicos aislados, II: solo algunos componentes presentes en las crisis menores atípicas, III: crisis menores, IV: crisis mayores sin fase tónica y V: crisis mayores completas (crisis generalizadas tónico-clónicas). Las crisis menores inducidas por PTZ son caracterizadas por espasmos mioclónicos aislados y crisis clónicas acompañadas por clonus musculares faciales y de extremidades anteriores; mientras que en las crisis mayores se presenta extensión de cabeza, cuello y cola con pérdida del reflejo flexor tónico y flexión-extensión tónica seguida de clonus prolongado (Mares et al. 1990).

La pilo, activa los receptores muscarínicos M1 como M2, lo que induce un incremento en

la tasa de liberación de glutamato (Glu) en el hipocampo (Cavalheiro et al. 1994; Costa et al. 2004; Smolders 1997), posteriormente Glu actúa sobre los receptores ácido α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico /kainato (AMPA/KA), lo que permite la entrada de sodio y calcio, en consecuencia, el magnesio es removido de los receptores N- metil-D-aspartato (NMDA) con el consecuente incremento de la corriente de calcio y el establecimiento de la hiperexcitabilidad y el SE (Cavalheiro et al. 2006).

El AK es un análogo del ácido glutámico (Miller et al. 1990), actúa sobre los receptores NMDA que incrementan la entrada de calcio al espacio intracelular y establecen el SE.

Tanto el modelo de AK como de pilo, la conducta se evalúa de acuerdo a la escala de Racine (1972): 0) Arresto de comportamiento (inmóvil), piloerección, agitación y respiración rápida; 1) movimientos de labios y lengua, movimiento de vibras y salivación; 2) sacudidas de cabeza y ojos; 3) clonus de extremidades traseras, "sacudidas de perro mojado"; 4) levantamientos clónicos; 5) levantamientos clónicos con pérdida del control postural y saltos incontrolables.

Alcaloides quinozilidínicos

Un alcaloide es un compuesto cíclico que contiene nitrógeno en un estado de oxidación negativa, cuya distribución es limitada en organismos vivos, Los alcaloides quinozilidínicos (QA) son derivados de la quinolizidina (heterocíclico nitrogenado), en su mayoría son bicíclicos o tetracíclicos, aparecen como aminas terciarias y como N-óxidos (Muzquiz et al. 1982; Ruiz 1997). De acuerdo al grado de sustitución, se distinguen ocho tipos estructurales de QA: 1)lupanina, 2) leontidina, 3) esparteína/lupanina/multiflorina, 4)a-piridónico, 5)matrina, 6)ormosina, 7)piperidínicos y dipiperidínicos y 8) estructuras misceláneas. Los QA están contenidos principalmente en leguminosas leguminosas (*Fabaceae*); dentro de los cuales el género *Lupinus*, presenta como QA mayoritarios, a la lupanina y la esparteína (Wink 1993).

La biosíntesis de los QA en *Lupinus* se realiza en las partes aéreas verdes de la planta y su sitio intracelular es el cloroplasto. Los QA se sintetizan a partir del aminoácido L-lisina, que sufre un proceso de descarboxilación, debido a la presencia de la descarboxilasa de la lisina, una enzima presente en cloroplastos de *Lupinus*, lo que da como producto a la cadaverina, un precursor e intermediario entre lisina y los QA (Wink & Hartmann 1982). Así, los dos átomos de nitrógeno del esqueleto quinolizidínico de los alcaloides son derivados de la lisina o cadaverina (Golebiewski & Spenser 1988).

Los QA tienen originalmente una función biológica activa de pesticida, ya que al estar presentes repele a los predadores naturales de *Lupinus*. Además, se ha demostrado que algunos QA son mutagénicos (Keeler 1976) y tóxicos para una amplia gama de organismos (Wink 1985, 1987, 1988, 1992, 1993a, b).

Los QA poseen propiedades farmacológicas y medicinales, actúan como antipirético, antiinflamatorio, antiarrítmico, hipotensivo, estimulante o depresor respiratorio, uterotónico, diurético, hipoglicémico, alucinógeno, antidiabético, analgésico, relajante muscular, oxiótico, entre otros (Bobkiewicz-Kozłowska et al. 2007; Cohen 1981; Fornasini et al. 2012; Guerrero et al. 2002; Kinghorn & Balandrin 1984; Schmitt 1980).

Esparteína

Se extrajo por primera vez de *Cytisus scoparius* del género *Cytisus*, pero se encuentra ampliamente distribuido en plantas del género *Lupinus* (Pothier et al. 1998). Tiene numerosas propiedades farmacológicas: cardiovascular, antihipertensiva (Faucon & Ollagnier 1978; Schmitt 1980; Cohen 1981; Carraz & Carraz, 1985; Piéri & Kirkiacherian, 1986), con efectos autonómicos en el sistema nervioso que incluyen bloqueo ganglionar y actividad anti-colinérgica (Lechat 1978; Schmitt 1980; Cohen 1981; Piéri & Kirkiacherian 1986), tiene actividad depresiva en el sistema nervioso central (SNC) (Schmitt 1980; Piéri & Kirkiacherian 1986), inductor de la oxitocina (Lechat 1978; Cohen 1981; Piéri & Kirkiacherian

1986), diurético (Schmitt 1980; Cohen 1981) y anestésico local (Schmitt 1980; Cohen 1981).

Además, se ha demostrado que en ratones la dosis, i.p., no letal (LD0) es de 30.7mg/Kg, la dosis letal (LD100, i.e. dosis en donde el 100% de los animales de prueba mueren) es de 150 mg/Kg i.p.; dosis en donde el 50% de los animales de prueba mueren (LD50) es de 36 mg/Kg i.p. y 220 mg/Kg vía oral (Yovo, 1982). Mientras que Pothier y colaboradores (1998) reportan que la LD0 i.p. máxima en ratón es de 25 mg/Kg, LD100 i.p. 100mg/Kg.

Cuadro 1. Dosis de esparteína y lupanina para ratón y rata.

	i.p. (mg/Kg)			Vía oral (mg/Kg)
	LD0	LD50	LD100	LD50
Ratón	Esparteína			
	25-30	36	1.00-150	220
Rata	Lupanina			
	64-100	175	100-225	410
	Lupanina			
	---	177	---	1440-1664

LD0: dosis no letal, LD50: dosis letal en el 50% de los sujetos de estudio, LD100: dosis 100% letal (Petterson y cols., 1987; Pothier y cols., 1998; Shani y cols., 1974; Yovo, 1982).

Flores-Soto et al. (2006) administraron esparteína (25 mg/Kg, s.c.) en ratas neonatas (1-3 días posnatales) y encontraron que la esparteína produce muerte neuronal en la corteza motora, caracterizada por encogimiento neuronal, cavitación celular y vacuolación citoplasmática, así como pérdida por la afinidad a hematoxilina. La muerte celular se observó particularmente en los días posnatales 7 a 14. La muerte celular inducida por esparteína es debida principalmente a procesos necróticos mientras que no se encontró evidencia de apoptosis. El daño cortical inducido por esparteína se pudo prevenir con el pre-tratamiento de los animales con atropina (antagonista de receptores muscarínicos) lo cual sugiere que el daño neuronal inducido por esparteína es mediado a través de los receptores muscarínicos, por lo que las regiones cerebrales con mayor expresión de estos receptores son particularmente sensibles a la citotoxicidad mediada por esparteína.

La esparteína presenta una alta afinidad

con los receptores de acetilcolina, tanto nicotínicos (Haefeley 1974; Sakurai et al. 1982; Daly 2005) como muscarínicos (Schmeller & Wink 1988; Schmeller et al. 1994). En cuanto a los subtipos de receptores muscarínicos, la administración de esparteína degenera las neuronas que expresan receptores tipo 1 y 2 (M1 y M2); además disminuye los niveles de mRNA m1-m3. Estos cambios inducidos parecen ser transitorios, al menos en ratas neonatas, ya que dos meses posteriores a la inyección de esparteína tanto la proteína como el mRNA se recuperan en comparación con los controles (Flores-Soto et al. 2006). Los receptores nicotínicos también son estimulados por la esparteína; sin embargo, el bloqueo de los receptores muscarínicos es suficiente para evitar la citotoxicidad inducida por esparteína (Flores-Soto et al. 2006). Sin embargo, los agonistas nicotínicos, como es el caso de la esparteína, aumentan significativamente la liberación de dopamina (Sakura et al. 1982).

Pothier et al. (1998) evaluaron los efectos anticonvulsivos de la esparteína en un modelo de crisis por pentetrazol, en relación a su latencia y mortalidad. El modelo consistía en la utilización del método de Hester's (Hester y cols., 1971), la dosis de pentetrazol administrada fue de 125mg/Kg s.c., y el tiempo de sobrevida y letalidad fue considerado después de 24 horas.

Cuadro 2. Efectos anticonvulsivos de esparteína y lupanina sobre el modelo de crisis por pentetrazol (125 mg/Kg s.c.)

Grupo	Dosis (mg/Kg i.p.)	Pentetrazol		
		Periodo de latencia (s)	Periodo de sobrevida (s)	Letalidad
Control	--	1±0	120±4	100
Esparteína	13	129±55*	628±132**	100
Lupanina	32	101±10*	398±127*	100

Los valores corresponden al promedio ± error estándar de la media, *P<0.05, **P<0.01. El periodo de latencia y sobrevida se cuantifican en segundos (s). Abreviaciones: s.c. subcutánea; i.p. intraperitoneal (Pothier y cols. 1998).

Adicionalmente, encontraron una leve acción sedativa en dosis menores a LD0, utilizando como escala los índices de sedación conductuales de Boissier & Simon (1962), encontrando que el valor es de -37. Posteriormente, Villalpando-Vargas &

Medina-Ceja (2015) evaluaron por primera vez la actividad anticonvulsiva a nivel EEG y conductual en tres modelos diferentes: PTZ, pilo y AK, considerando la dosis efectiva como 13 mg/kg reportada por Pothier et al. (1998) en ratas Wistar macho adultas, realizaron un registro basal de 30 min y posteriormente administraron esparteína y a los 30 minutos posteriores los fármacos convulsivantes, realizando un registro conductual y EEG por 180 min o hasta la defunción del animal. Se identificó que el pre-tratamiento con esparteína disminuye tanto la severidad de las crisis como la actividad epileptiforme.

Cuadro 3. Efectividad anticonvulsiva a nivel conductual de Esparteína (Esp, 13 mg/kg) y Lupanina (Lupa, 50 mg/kg) en tres modelos de *status epilepticus*: modelos de pentilentetrazol (PTZ; 90 mg/kg), pilocarpina (Pilo; 370 mg/kg) y ácido kaínico (AK; 9 mg/kg).

Tratamiento	Retraso en el inicio de la conducta convulsiva	Disminución de la severidad de las crisis	Bloqueo de las crisis tónico-clónicas (50%)	Bloqueo del establecimiento del SE	Aumenta tiempo de Sobrevida	Reduce Mortalidad
Esp + PTZ	NE	+	±	±	+	+
Lupa + PTZ	+	+	+	+	+	+
Esp + Pilo	NE	+	±	±	+	+
Lupa + Pilo	NE	X	X	X	X	X
Esp + AK	+	+	+	+	±	±
Lupa + AK	+	NE	NE	NE	X	X

Todos los fármacos se administraron por vía intraperitoneal. Abreviaciones: + efectiva, ± efectividad no clara, X exacerba la conducta convulsiva, NE: no efectiva (Villalpando-Vargas 2016)

Cuadro 4. Efectividad anticonvulsiva a nivel EGG de Esparteína (Esp, 13 mg/kg) y Lupanina (Lupa, 50 mg/kg) en tres modelos de *status epilepticus*: modelos de pentilentetrazol (PTZ; 90 mg/kg), pilocarpina (Pilo; 370 mg/kg) y ácido kaínico (AK; 9 mg/kg).

Tratamiento	Retraso en el inicio de la actividad epileptiforme		Disminución de amplitud de trenes de descarga	Disminución de frecuencia de trenes de descarga	Disminución del número de trenes de descarga	Disminución de la duración de trenes de descarga
	Parcial	Generalizada				
Esp + PTZ	NE	NE	+	+	NE	NE
Lupa + PTZ	NE	NE	+	+	+	+
Esp + Pilo	NE	NE	+	+	NE	NE
Lupa + Pilo	NE	Ne	NE	NE	NE	NE
Esp + AK	NE	NE	+	+	+	NE
Lupa + AK	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Todos los fármacos se administraron por vía intraperitoneal. Abreviaciones: + efectiva, ± efectividad no clara, X exacerba la conducta convulsiva, NE: no efectiva (Villalpando-Vargas 2016)

Además se demostró que la administración de esparteína (30 mg/kg) i.p. por sí sola no induce cambios conductuales o EEG patológicos (Villalpando-Vargas & Medina-Ceja 2015).

El posible mecanismo de acción de la esparteína fue propuesto por Villalpando-Vargas & Medina-Ceja (2016) que sugieren que la actividad anticonvulsiva puede ser mediada a través de la activación de los receptores M2 y M4 que disminuyen la producción de adenilato ciclasa y AMPc que a su vez disminuyen la liberación de acetilcolina y aumentan la liberación de GABA lo cual disminuye o bloquea la conducta convulsiva y la actividad epileptiforme. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios que identifiquen el mecanismo de acción, tampoco se han reportado si esparteína es capaz de disminuir la neurodegeneración y gliosis inducida por el SE en los distintos modelos. Por lo que aún es necesario realizar más experimentos.

Lupanina

Es un QA extraído de plantas del género *Lupinus*, con menor toxicidad que la esparteína (Pothier et al. 1998). En dosis altas detiene el corazón en diástole, en dosis bajas reduce el flujo coronario, la amplitud de contracción y la frecuencia cardiaca (Duke 1987; Bruneton 1993). Es un espasmolítico, inductor de la oxitocina y bloqueador ganglionar (Schmitt 1980).

Yovo (1982) realizó un estudio en ratón, donde reporta que la LD0 i.p. es de 150mg/Kg, LD100 i.p. es 225mg/Kg, LD50 i.p. es de 175 mg/Kg y vía oral es de 410 mg/kg; en otro estudio la LD0 reportada es de 64mg/kg y LD100: 250mg/ Kg (Pothier et al. 1998). En rata la LD50 i.p. es de 177mg/Kg y vía oral 1664 mg/Kg (Pettersson et al. 1987), mientras que Shani et al. (1974) reportan que por vía oral la LD50 es de 1440 mg/kg. Como podemos observar, la LD50 i.p. de lupanina es muy similar, sin embargo por vía oral las ratas tienen mayor resistencia (Pothier et al. 1998) (cuadro 1).

Pothier et al. (1998) utilizaron varias pruebas conductuales en un modelo murino para evaluar los efectos de la lupanina (64 mg/Kg, i.p.) sobre la actividad psico-motora, estas técnicas fueron descritas previamente (Foussard-Blanpin 1980; Picq et al. 1991). Antes y después de la administración de lupanina (30 min, 1,2 y 3 h), encontraron una disminución en la conducta de

exploración y en la actividad locomotora. En este mismo trabajo la lupanina (32 mg/Kg) presentó efecto anticonvulsivo en un modelo de crisis por pentetrazol (125 mg/Kg), aumentando el periodo de latencia de las convulsiones y el tiempo de sobrevida (cuadro 2). Así como, un efecto sedante de -27 de acuerdo a los índices de sedación conductuales de Boissier & Simon (1962).

Villalpando-Vargas (2016) evaluó por primera vez la actividad anticonvulsiva de Lupanina a nivel conductual y EEG en tres modelos diferentes: PTZ, pilo y AK, considerando la dosis efectiva de 50 mg/kg (i.p.) reportada por Pothier *et al.* (1998) en ratas Wistar macho adultas. Para este objetivo, se administró Lupanina 30 min previos a la administración de los fármacos convulsivantes, realizando un registro conductual y EEG por 180 min o hasta la defunción del animal. Se identificó que el pre-tratamiento disminuye tanto la severidad de las crisis como la actividad epileptiforme en modelo de PTZ, sin embargo exacerba las crisis en los modelos Pilo y AK (cuadro 3 y 4). Cabe destacar que a pesar de la utilidad de los modelos animales, algunos fármacos anticonvulsivos eficaces en la clínica no son efectivos en modelos animales, este podría ser el caso de la lupanina. Así mismo se demostró que Lupanina no induce cambios conductuales ni EEG a una dosis de 50 mg/kg.

Conclusiones

Para el descubrimiento de nuevos fármacos anticonvulsivos los modelos animales presentan las ventajas de que son fáciles de llevar a cabo, presentan una relación costo-beneficio favorable y predicen la actividad clínica. Los modelos más utilizados en ratones y ratas son la estimulación máxima eléctrica y PTZ (Löscher, 2011). En este mismo sentido, algunos fármacos anticonvulsivos pueden favorecer la presentación de crisis más frecuentes o severas que las que tenían inicialmente los pacientes, o bien, cambiar el patrón de las crisis y aumentar el riesgo de presentar SE; SOtra perspectiva sería la administración intracraneal de la esparteína y lupanina con una dosis regulada con la finalidad de

determinar que receptores participan en el efecto anticonvulsivo de la esparteína, considerando las constantes de afinidad de los receptores muscarínicos y nicotínicos.

Con la finalidad de dilucidar los mecanismos de acción de la esparteína y lupanina sería relevante evaluar la expresión de los subtipos de los receptores muscarínicos de acetilcolina durante el efecto anticonvulsivo de la esparteína en los modelos de PTZ, Pilo y AK, y el efecto anticonvulsivo de la lupanina en el modelo de PTZ.

Literatura citada

- Ávila, J. 2004. Comorbilidad del trastorno compulsivo en pacientes con epilepsia. *Archivos de Neurociencias*. 9: 94-99. [Printed ISSN 0187-4705]
- Bharucha, N.E. 2005. *Epidemiology* pp. 22-23. En: OMS, ILAE (Ed.), *Atlas: Epilepsy care in the world*. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 92 pp. [Printed ISBN 92 4 156303 6]
- Bobkiewicz-Kozłowska, T., Dworacka, M., Kuczynski, S., Abramczyk, M., Kolanos, R., Wysocka, W., García-Lopez, P., Winiarska, H. 2007. Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids-lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*. 565(1): 240-244. [Electronic ISSN 1879-0712]
- Boissier, J.R., Simon P. 1962. La reaction d'exploration chez la souris. *Therapie*. 17:1225-1232.
- Bruneton, J. 1993. *Pharmacognosie, phytochimie. Plantes médicinales*. Lavoisier-Tec et Doc. Paris. 1993. 668-689.
- Carraz, G. y Carraz, J. 1985. *Pharmacodynamie special*. 3rd ed. Ellipses, Paris. 3: 41.
- Cavalheiro, E.A., Fernandes, M.J.S., Turski, L. y Naffah-Mazzacoratti, M.G. 1994. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acids and monoamines determination in the hippocampus. *Epilepsia*. 35(1): 1-11. [Electronic ISSN:1528-1167]
- Cavalheiro, E.A.; Naffah-Mazzacoratti, M.G., Mello, L.E. y Leite, J.P. 2006. The pilocarpine model of seizures. pp. 433-445. En: Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A. y Moshé, S.L. (Ed.). *Models of Seizures and Epilepsy*. Elsevier. 1178 pp. [Electronic 978-0-12-804066-9]
- Cohen, Y. 1981. *Abrégé de pharmacologic*. Masson,

- Paris. 217-218.
- Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 22(4): 489-501. [Electronic ISSN 1528-1167]
- Costa, M.S., Rocha, J.B.T., Perosa, S.R., Cavalheiro, E.A. y Naffah-Mazzacoratti, M.G. 2004. Pilocarpine-induced status epilepticus increases glutamate release in rat hippocampal synaptosomes. *Neuroscience letters*. 356(1): 41-44. [Electronic ISSN 1872-7972]
- Daly, J.W. 2005. Nicotinic agonists, antagonists, and modulators from natural sources. *Cellular and molecular neurobiology*. 25(3-4): 513-552. [Electronic ISSN 1573-6830]
- División Técnica de Información Estadística en Salud, IMSS. 2003. Motivos de consulta en medicina familiar en el IMSS, 1991-2002. *Revista Medica IMSS*. 41(5): 441-448.
- Duke, J.A. 1987. *Handbook of medicinal herbs*. CRC press. Boca raton, Florida. 155.
- Engel, J.Jr. y Perdley, T.A. 1997. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Vol. 1-3. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Faucon, G. y Ollagnier, M. 1978. Alkaloids. pp. 503-504. En: *Pharmacologie Clinique*. Giround, J.P., Mathé, G. y Meyniel, G. (Ed). Expansion scientifique. Francia, Paris.
- Flores-Soto, M.E.; Banuelos-Pineda, J.; Orozco-Suarez, S.; Schliebs, R; Beas-Zarate, C. 2006. Neuronal damage and changes in the expression of muscarinic acetylcholine receptor subtype in the neonatal rat cerebral cortex upon exposure to sparteine, a quinolizidine alkaloid. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 24(6): 401-10. [Electronic ISSN 1873-474X]
- Fornasini, M., Castro, J., Villacrés, E., Narváez, M., Villamar, M.P., Baldeón, M.E. 2012. Hypoglycemic effect of lupines *mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia. *Nutrición hospitalaria*. 27(2): 425-433. [Electronic ISSN 1699-5198]
- Foussard-Blanpin, O. 1980. DCpistage d'une activité pharmacologique dans le domaine du système nerveux central. *Sci. Techn. Pharm.* 9: 357-370.
- Golebiewski W. M., Spenser I. D. 1988. Biosynthesis of the lupine alkaloids. II. Sparteine and lupanine. *Canadian Journal of Chemistry*. 66(7): 1734-1748.
- Guerrero, M.F., Puebla, P., Carrón, R., Martín, M.L., Artea-ga, L., San Román, L. 2002. Assessment of the anti-hypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*. 80(1): 37-42. [Electronic ISSN 1872-7573]
- Haefely, W. 1974. The effects of various "nicotine-like" agents in the cat superior cervical ganglion in situ. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 281(1): 93-117. [Electronic ISSN 1432-1912]
- Hansen, S.L., Sperling, B.B. y Sánchez, C. 2004. Anticonvulsants and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry*. 28(1): 105-113. [Electronic ISSN 1878-4216]
- Hauser, W.A. 1998. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology*. 40(5 Suppl)2 : 9-13. [Electronic ISSN 1526-632X]
- Hesdorffer, D.C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J.F. y Hauser, W.A. 1998. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Annals of neurology*. 44(6): 908-912. [Electronic ISSN 1531-8249]
- Hester, J.B., Rudzik, A.D., Kamdar, B.V. 1971. 6-Phenyl-4H-s-triazolo [4.3.a] [1,4] benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. *Journal of medicinal chemistry*. 14(11): 1078-1081. [Electronic ISSN 1520-4804]
- Jallon, P. 2002. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disorders*. 4(1): 1-13. [Electronic ISSN 1950-6945]
- Keeler, R.F. 1976. Lupin alkaloids from teratogenic and nonteratogenic lupins: III. Identification of anagyrine as the probable teratogen by feeding trials. *Journal of toxicology and environmental health*. 1(6):887-898 [Electronic ISSN 0098-4108].
- Kinghorn, A.D., Balandrín, M.F. 1984. NOMBRE DEL CAPÍTULO. pp.105-148. En: Pelletier, W.S., Eds. Wiley, New York. *Alkaloids: chemical and biological perspectives*. EUA. NÚMERO DE PÁGINAS DEL LIBRO.
- Kotsopoulos, I.A., van Merode, T., Kessels, F.G., de Krom, M.C., Knottnerus, J.A. 2002. Systematic review and

- meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 43(11): 1402-9. [Electronic ISSN 1528-1167]
- Lechat, P. *Pharmacologie médicale*. Masson, Paris. 1978. 570.
- Löscher, W. 2011. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizures*. 20(5): 359-368. [Electronic ISSN 1532-2688]
- Mares, P; Mirvaldova, H. y Belska, M. 1990. Influence of a new antiepileptic drug org 6370 on metrazol-induced seizures in rats during ontogenesis. *Physiologia Bohemoslovaca*. 39(3):199-205. [Electronic ISSN 0369-9463]
- Miller, L.P., Jhonson, A.E., Gelhard, R.E. e Insel, T.R. 1990. The ontogeny of excitatory amino acid receptors in the rat forebrain-II. Kainic acid receptors. *Neuroscience*. 35(1): 45-51. [Electronic ISSN 0306-4522]
- Muzquiz, M., Ródenas, I., Villaverde, J., Casinello, M. Valoración cuantitativa de alcaloides en semillas del género *Lupinus*. 1982. pp 196-206. En: Lopez-Bellido, L., Fuentes, M. y Milne, D.A. (Eds). *Actas, II Conferencia Internacional del Lupino*. Servicio de Publicaciones Agrarias, Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Torremolinos, España. 409 pp. [ISBN 8474792290 9788474792294]
- Nakken, K.O., Johannessen, S.I. 2008. Seizure exacerbation caused by antiepileptic drugs. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. 128(18): 2052-2055. [Electronic ISSN 0807-7096]
- Olsen, R.W. 1981. The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. Site of action of convulsant and anticonvulsant drugs. *Mol Cell Biochem*. 39: 261-279.
- Petterson, D.S., Ellis, Z.L., Harris, D.J. y Spadek, Z.E. 1987. Acute toxicity of the major alkaloids of cultivated lupines *angustifolius* seed to rats. *Journal of applied toxicology*. 7(1): 51-53. [Electronic ISSN 1099-1263]
- Picq, M., Cheav, S. L., Prigent, A. F. 1991. Effects of two flavonoid compounds on central nervous system. Analgesic activity. *Life Science*. 49(26): 1979-1988. [Electronic ISSN 1879-0631]
- Piéri, F. y Kirkiacharian, S. 1986. *Pharmacologie et thérapeutique*. Ellipses, Paris. VULÚMEN Y PÁGINAS 185.
- Pothier, J.; Cheav, S.L.; Galand, N.; Dormeau, C.; Viel, C. 1998. A comparative study of the effects of sparteine, lupanina and lupin extract on the central nervous system of the mouse. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 50(8): 949-54. [Electronic ISSN 2042-7158]
- Ramanjaneyulu, R., Ticku, M.K. 1984. Interactions of pentamethylenetetrazole and tetrazole analogues with picrotoxin site of benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex. *European journal of pharmacology*. 98(3-4): 337-345. [Electronic ISSN 1879-0712]
- Ruiz, Jr, L. 1997. A rapid screening test of lupine alkaloid. *N.Z. New Zealand Journal of Agricultural Research*. 20(1): 51-52.
- Sakurai, Y., Takano, Y., Kohjimoto, Y., Honda, K., Kamiya, H.O. 1982. Enhancement of [3H] dopamine release and its [3H] metabolites in rat striatum by nicotinic drugs. *Brain Research*. 242(1): 99-106. [Electronic ISSN 1872-6240]
- Schmeller, T., Sauerwein, M., Sporer, F., Wink, M., Muller, W.E. 1994. Binding of quinolizidine alkaloids to nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. *Journal of natural products*. 57(9): 1316-1319. [Electronic ISSN 1520-6025]
- Schmeller, T.; Wink, M. 1998. Utilization of Alkaloids in Modern Medicine. pp 435-459. En: *Alkaloids; Springer. Boston, E.U.A.* 486 pp. [Electronic ISBN 978-1-4757-2905-4]
- Schmitt, H. *Eléments de pharmacologie*. Flammarion, Paris. 1980. 356.
- Shani-Mishkinski, J., Goldshmid, A., Joseph, N., Ahronson, Z. y Sulman, F.G. 1974. Hypoglycaemic effect of trigonella foenum graecum y lupinus termis (leguminosae) seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rats. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 210(1):27-37. [Electronic ISSN 0003-9780]
- Smolders, I., Belle, K.V., Ebinger, G. y Michotte, Y. 1997. Hippocampal and cerebellar extracellular amino acids during pilocarpine-induced seizures in freely moving rats. *European journal of pharmacology*. 319(1): 21-29. [Electronic ISSN 1879-0712]
- Stone, W.E. 1970. Convulsant actions of tetrazol derivatives. *Pharmacology*. 3(6): 367-370. [Electronic ISSN 1423-0313]
- Trinka E, Höfler J, Zerbs A. 2012. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*. 53:127-38. [Electronic ISSN 1528-1167]

- Trinka, E.; Cock, H.; Hesdorffer, D.; Rossetti, A. O.; Scheffer, I. E.; Shinnar, S.; Shorvon, S.; Lowenstein, D. H. 2015. A definition and classification of status epilepticus - Re-port of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 56(10): 1515-1523. [Electronic ISSN 1528-1167]
- Velíšek, L., Kubová, H., Pohl, M., Stanková, L., Mares, P., Schickerová, R. 1992. Pentylentetrazol-induced seizures in rats: An ontogenetic study. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 346(5): 588-591. [Electronic ISSN 1432-1912]
- Villalpando-Vargas, F. 2016. <<Evaluación electroencefalográfica y conductual de los efectos de esparteína y lupanina sobre las crisis convulsivas inducidas por pentilentetrazol, pilocarpina y ácido kaínico>>. Director: Medina-Ceja L. Tesis doctoral. Universidad de Guadalajara, Departamento de Biología Celular y Molecular.
- Villalpando-Vargas, F., & Medina-Ceja, L. 2015. Effect of sparteine on Status Epilepticus induced in rats by Pentylentetrazole, Pilocarpine and Kainic Acid. *Brain Research*. 1624: 59-76. [Electronic ISSN 1872-6240]
- Villalpando-Vargas, F., & Medina-Ceja, L. 2016. Sparteine as an anticonvulsant drug: Evidence and posible mechanism of action. *Seizure*. 39: 49-55. [Electronic ISSN 1532-2688]
- Wink, M. 1985. Metabolism of quinolizidina alkaloids in plants and cell suspension cultures. pp. 107-116. En: Reinhard, E., Spinger, E. (Ed). *Primary and Secondary metabolism of plant cell cultures*. Springer, Berlin, Alemania. 377 pp. [Electronic ISBN 978-3-642-70717-9]
- Wink, M. 1987. Chemical ecology of quinolizidine alkaloids. *ACS Symp Ser*. 30: 524-533.
- Wink, M. 1988. Plant breeding: importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores. *Theoretical and applied genetics*. 75(2): 225-233.
- Wink, M. 1992. Role of quinolizidine alkaloids in plant-insect interactions. *Focus and insect plant interactions*. 4: 131-166.
- Wink, M. 1993. *Methods of plant biochemistry*. Academic Press. Boca Ratos, USA. 8: 197-239. [Electronic ISSN 1059-7522]
- Wink, M. 1993. Allelochemical properties and the raison de-ter of alkalids. pp 1-117. En: Cordell, G. (Ed). *The alkaloids: Chemistry and pharmacology*. Alemania.
- Wink, M. 1993. Quinozilidine alkaloids. *Methods in plant bio-chemistry*. Academic press. 8: 197-239.
- Wink., M. y Hartmann, T. 1982. Localization of enzy-mes of quinozilidine alkaloids biosynthesis in the leaf chloroplast of *Lupinus polyphyllus*. *Plant Physiology*. 70(1):74-77. [Electronic ISSN 1532-2548]
- Yovo, K. 1982. Les Alcaloïdes Quinolizidiniques des Graines des Lupins: Contribution à une Étude pharmacologique et toxicologique comparée de la spartéine et de la lupanine. Thèse de doctoral. Université Francois-Rabelais de Tours: Tours, France.
- Yovo, K.; Huguet, F.; Pothier, J.; Durand, M.; Breatau, M.; Nar-cisse, G. 1984. Comparative pharmacological study of sparteine and its ketonic derivative lupanine from se-des of *Lupinus albus*. *Planta medica*. 50(5): 420-424. [Electronic ISSN 1439-0221]