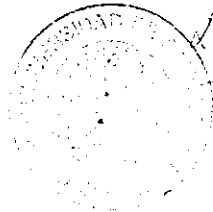


T.D.  
C/68

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SERVICIO DE BIBLIOTECA

Comisión de Examen Doctoral  
al nº 31 de mayo 36 del libro  
correspondiente a nº 33  
Sevilla, a 1 de septiembre de 1988

El Jefe del Registro de Tesis,



*Esperanza Ojeda*

ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION EN LA  
EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA



Esperanza Castillo Ojeda  
Septiembre 1.988

D. JOSE GONZALEZ HACHERO, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA y D. MANUEL NIETO BARRERA, PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

CERTIFICAN:

Que D<sup>a</sup> ESPERANZA CASTILLO OJEDA, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección en esta Facultad de Medicina el presente trabajo, denominado: "ESTUDIO DE LA NEUROTRANSMISION EN EL EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA", con el que aspira al grado de Doctor.

Sevilla, a seis de Septiembre de mil novecientos ochenta y ocho.

Directores

Fdo:

Prof. J. González Hachero

Fdo:

Dr. M. Nieto Barrera

CATEDRA DE PEDIATRIA  
Y PUERICULTURA  
FACULTAD DE MEDICINA  
SEVILLA

DEDICATORIA

A mis padres, a los que debo todo.

A mi hijo, sin el que no podría  
seguir adelante.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. M. NIETO BARRERA por su orientación y apoyo en todo momento de la realización de este trabajo, sin los cuáles hubiese sido imposible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. J. GONZALEZ HACHERO que ha ofrecido todo tipo de facilidades y ayuda en la realización de este trabajo.

A los Dres. F. VAQUERO y L. JIMENEZ, por la realización de las determinaciones bioquímicas, así como por su inestimable ayuda e infinita paciencia a la hora de orientar la recogida de las muestras.

Al Dr. DEL VALLE, por su gran apoyo y ayuda en la recogida de los sujetos del grupo control.

A todo el personal de la Consulta de Cirugía, por su valiosísima colaboración en la recogida de las muestras del grupo control, especialmente a **Ma de los Desamparados**.

A las Stas **Ma JOSÉ** y **Ma ANTONIA**, por su gran ayuda en la recogida de las muestras de los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia.

v

Al Dr. J. POLO, por su eficaz y desinteresada ayuda en los cálculos estadísticos de esta Tesis Doctoral.

A mi hijo Enrique , porque desde que nació se ha visto compartido, pidiéndole perdón por el tiempo robado.

INDICE:

<u>I. INTRODUCCION</u> .....	1
<u>1.- EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA</u> .....	2
* HISTORIA.....	3
* CLASIFICACION DE LAS AUSENCIAS.....	4
A) DESDE EL PUNTO DE VISTA CLINICO.....	4
B) DESDE EL PUNTO DE VISTA ELECTRO- ENCEFALOGRAFICO.....	5
* ETIOLOGIA.....	6
* PATOFISIOLOGIA.....	8
* CLINICA.....	9
* ELECTROENCEFALOGRAMA.....	13
* EVOLUCION.....	14
1) PRONOSTICO DE LAS CRISIS.....	14
<u>2.- NEUROTRANSMISORES</u> .....	18
* MONOAMINAS.....	22
1) ACETILCOLINA.....	22
1.1.- Distribución.....	24
1.2.- Funciones de la Acetilcolina como Neurotransmisor.....	25
* CATECOLAMINAS.....	25
1) DOPAMINA.....	26
1.1.- Metabolismo.....	26
1.2.- Distribución.....	29
1.3.- Funciones Fisiológicas de la Dopamina como Neurotransmisor....	30
2) NORADRENALINA Y ADRENALINA.....	32
2.1.- Metabolismo.....	32
2.2.- Distribución Noradrenalina.....	33
2.3.- Distribución Adrenalina.....	34
2.4.- Acciones Fisiológicas de la Nor- adrenalina como Neurotransmisor..	35

2.5.- Funciones de la Adrenalina como Neurotransmisor.....	36
2.6.- Otras vías secundarias.....	36
3) SEROTONINA.....	37
3.1.- Distribución de la Serotonina....	39
3.2.- Acciones Fisiológicas de la Se- rotonina como Neurotransmisor....	40
* <b>AMINOACIDOS</b> .....	42
1) G.A.B.A.....	42
1.1.- Distribución.....	43
1.2.- Funciones del G.A.B.A. como Neurotransmisor.....	44
2) OTROS AMINOACIDOS.....	45
2.1.- GLICINA.....	45
2.1.1.- Distribución y función de la Glicina como Neurotransmisor...	45
2.2.- L-GLUTAMATO y L-ASPARTATO.....	46
* <b>PEPTIDOS</b> .....	47
1.- PEPTIDOS OPIACEOS: Encefalinas y Endorfinas.....	47
2.- PEPTIDOS NO OPIACEOS: Sustancia P.....	49
<b>3.- NEUROTRANSMISORES Y EPILEPSIA</b> .....	50
* <b>APORTE DE ENERGIA</b> .....	52
* <b>ALTERACIONES IONICAS</b> .....	53
* <b>NEUROTRANSMISORES</b> .....	54
3.1.- G.A.B.A. ....	54
3.2.- MONOAMINAS. CATECOLAMINAS y 5-HIDROXI-TRIPTAMINA.....	56
a) Aportaciones farmacológicas.....	56
b) Aportaciones modelos experimen- tales de epilepsia.....	57
c) Modelos genéticos de epilepsía....	59
d) Aportaciones clínicas en humanos...	60
e) Estudios pilotos .....	63

<b>II. HIPOTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>64</b>
<b>III. MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>68</b>
<b>1.- MATERIAL Y METODOLOGIA DE ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
* MATERIAL.....	70
* METODOLOGIA DE ESTUDIO.....	73
1) NORMAS DIETETICAS Y FORMA DE VIDA.....	77
2) RECOGIDA DE LA ORINA.....	79
3) RECOGIDA MUESTRA DE SANGRE.....	80
<b>2.- METODO.....</b>	<b>83</b>
1.- DETERMINACIONES BIOQUIMICAS.....	84
2.- DETERMINACION DE METABOLITOS DE LAS CATECOLAMINAS. ACIDO HOMOVANILICO Y ACIDO VANILMANDELICO.....	84
2.1.- Extracción.....	85
2.2.- Desarrollo cromatográfico.....	85
2.3.- Visualización de las manchas.....	86
2.4.- Dosificación cuantitativa.....	88
3.- DETERMINACION DE CATECOLAMINAS LIBRES. ADRENALINA Y NORADRENALINA.....	88
3.1.- Aislamiento sustancias en orina.....	88
3.2.- Fase de medida fluorimétrica.....	91
3.3.- Metódica.....	93
3.4.- Medida fluorimétrica diferencial entre Adrenalina y Noradrenalina....	94
4.- DETERMINACION DE DOPAMINA.....	96
4.1.- Aislamiento cromatográfico.....	97
4.2.- Valoración de la Dopamina.....	97
4.3.- Metódica.....	99
4.4.- Medida Fluorimétrica de Dopamina....	101
5.- DETERMINACION DE SEROTONINA.....	102
5.1.- Aislamiento cromatográfico.....	102
5.2.- Valoración de la Serotonina.....	103
6.- DETERMINACION DE 5-OH-INDOLACETICO.....	106
6.1.- Aislamiento cromatográfico.....	106
6.2.- Valoración del 5-OH-Indolacético....	107



7.- DETERMINACION DE DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA...	110
7.1.- Aislamiento cromatográfico.....	110
7.2.- Valoración.....	111
8.- DETERMINACION DE OCTOPAMINA.....	112
8.1.- Aislamiento cromatográfico.....	115
8.2.- Cuantificación.....	115
9.- TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS.	
ESTUDIO ESTADISTICO.....	116
<u>IV.- RESULTADOS.....</u>	118
<u>1).- DETERMINACIONES SANGUINEAS.....</u>	119
1.1.- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.....	119
1.2.- OCTOPAMINA.....	121
<u>2).- METABOLITOS URINARIOS.....</u>	121
2.1.- ACIDO VANILMANDELICO.....	122
2.2.- ACIDO HOMOVANILICO.....	122
2.3.- NORADRENALINA.....	125
2.4.- ADRENALINA.....	125
2.5.- 5-HIDROXI-INDOLACETICO.....	128
2.6.- DOPAMINA.....	128
2.7.- SEROTONINA.....	131
<u>3).- EDAD.....</u>	134
<u>4).- SEXO.....</u>	135
<u>5).- ANTECEDENTES FAMILIARES.....</u>	135
<u>6).- ANTECEDENTES PERSONALES.....</u>	141
6.1.- DETERMINACIONES SANGUINEAS.....	141
6.1.1.) Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.....	141
6.1.2.) Octopamina.....	142
6.2.- METABOLITOS URINARIOS.....	142
6.2.1.) Acido Vanilmndelico, Noradrena-	
lina, Adrenalina y Dopamina.....	142
6.2.2.) Acido Homovanílico.....	145
6.2.3.) 5-Hidroxi-Indolacético.....	145
6.2.4.) Serotonina.....	147
<u>7).- INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO.....</u>	148
7.1.- DETERMINACIONES SANGUINEAS.....	148
7.1.1) Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.....	151

7.1.2) Octopamina..... 151

7.2.- **METABOLITOS URINARIOS**..... 151

7.2.1.) Acido Vanilmandélico, Noradrenalina y Dopamina..... 151

7.2.2.) Acido Homovanílico..... 154

7.2.3.) 5-Hidroxi-Indolacético..... 154

7.2.4.) Serotonina..... 156

**8).- INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN LA NEUROTRANSMISION**..... 159

8.1).- **DETERMINACIONES SERICAS**..... 160

8.1.1.) Dopamin-β-Hidroxilasa..... 160

8.1.2.) Octopamina..... 161

8.2).- **DETERMINACIONES URINARIAS**..... 161

8.2.1.) Acido Vanilmandélico, Noradrenalina y Dopamina..... 161

8.2.2.) 5-Hidroxi-Indolacético..... 166

8.2.3.) Acido Homovanílico..... 169

8.2.4.) Serotonina..... 173

**9).- TIPO DE CRISIS DE AUSENCIA**..... 176

9.1).- **DETERMINACIONES SERICAS**..... 176

9.1.1.) Dopamin-β-Hidroxilasa..... 177

9.1.2.) Octopamina..... 177

9.2).- **METABOLITOS URINARIOS**..... 177

9.2.1.) Acido Vanilmandélico, Noradrenalina, Dopamina, 5-Hidroxi-Indolacético y Serotonina..... 177

9.2.2.) Acido Homovanílico..... 180

9.2.3.) Adrenalina..... 180

**10).- ELECTROENCEFALOGAMA**..... 183

10.1).- **ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA**..... 184

10.1.1.) Determinaciones séricas..... 184

a).- Dopamin-β-Hidroxilasa..... 184

b).- Octopamina..... 184

10.1.2.) Metabolitos Urinarios..... 187

a).- Acido Vanilmandélico, Noradrenalina, Adrenalina y Dopamina... 187

b).- 5-Hidroxi-Indolacético..... 187

c).- Acido Homovanílico.....	187
d).- Serotonina.....	189
10.2).- ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE Y/O HIPERVENTILACION.....	192
10.2.1) Determinaciones séricas.....	192
a).- Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.....	192
b).- Octopamina.....	192
10.2.2.) Determinaciones urinarias.....	192
a).- Acido Vanilmandélico, Noradrenalina, Adrenalina y Dopamina...	192
b).- 5-Hidroxi-Indolacético.....	195
c).- Acido Homovanílico.....	195
e).- Serotonina.....	197
11).- <u>INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO</u> .....	200
12).- <u>SEGUNDA DETERMINACION DE NEUROTRANSM</u> .....	201
12.1).- Dopamin- $\beta$ -hidroxilasa.....	203
12.2).- Serotonina.....	204
<u>V.- DISCUSION</u> .....	208
* EDAD Y SEXO.....	211
1.- NEUROTRANSMISION TRIPTAMINERGICA.....	214
2.- NEUROTRANSMISION CATECOLAMINERGICA.....	224
<u>VI.- CONCLUSIONES</u> .....	231
<u>VII.- RESUMEN</u> .....	235
<u>VIII.- BIBLIOGRAFIA</u> .....	244

INTRODUCCION

**EPILEPSIA-AUSENCIA  
DE LA INFANCIA**

## HISTORIA

La primera descripción médica de la EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA se debe probablemente a TISSOT en el año 1.700.

En el año 1.815 ESQUIROL propone llamar PEQUEÑO MAL a todas las Crisis Epilépticas no convulsivas. Un alumno de ESQUIROL, CALMEIL en 1.824 emplea por primera vez el término AUSENCIA en su descripción de Crisis Epilépticas. Este autor hablaba de tres tipos de Crisis: GRAN MAL, PEQUEÑO MAL y AUSENCIAS.

En 1.861 REYNOLDS considera la existencia de dos formas opuestas de Epilepsía: "LA EPILEPSIA MAYOR" que englobaba a las Crisis Convulsivas, y la "EPILEPSIA MENOR" o PETIT MAL.

En los últimos años del siglo XIX, y primeros del XX, es una época en la que se niega por muchos autores, generalmente de origen alemán, la naturaleza epiléptica del PETIT MAL, imputándosele una naturaleza histérica, e incluso otros autores de acuerdo con GELINEAU lo incluyen en el grupo de la NARCOLEPSIA. Pronto se habla nuevamente de su naturaleza epiléptica, y es SAUER en 1.916, quién habla por primera vez de PICKNOLEPSIA (de picknos: frecuente).

Es 1.935 un año clave en la historia del PEQUEÑO MAL, GIBBS, DAVIS Y LENNOX realizan los primeros registros electroencefalográficos en sujetos afectados de PETIT MAL. Es entonces, cuando se denominan AUSENCIAS DEL PEQUEÑO MAL a breves interrupciones de la conciencia asociadas en el electroencefalograma a una

descarga eléctrica, en forma de punta-onda regulares y rítmicas a 3 ciclos/segundo.

En 1.945 vienen a complicarse los conceptos pues bajo el término de PEQUEÑO MAL, se mezclan cuadros clínicos distintos. LENNOX afirma entonces que la clasificación electroencefalográfica de punta-onda reúne una tríada de tipos de crisis clínicas:

- 1). Ausencias.
- 2). Crisis Mioclónicas.
- 3). Crisis aquinéticas.

En esta época todas las crisis menores acompañadas de punta-onda bilaterales en el electroencefalograma, son consideradas como pertenecientes al PETIT MAL.

En 1.970 la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas<sup>1</sup> divide a las Ausencias de la siguiente forma:

#### A).- DESDE EL PUNTO DE VISTA CLINICO:

##### 1.- AUSENCIAS SIMPLES:

Son aquellas que clínicamente presentan en forma exclusiva alteración de la conciencia.

##### 2.- AUSENCIAS COMPLEJAS:

Presentan además de la alteración de la conciencia, otros fenómenos:

- discretos componentes clónicos (Ausencias Mioclónicas).

- aumento del tono postural (Ausencias Retropulsivas).
- disminución o abolición del tono postural (Ausencias Atónicas).
- automatismos (Ausencias Automáticas).
- fenómenos autonómicos.

## 2).- DESDE EL PUNTO DE VISTA ELECTROENCEFALOGRAFICO:

### 1.- AUSENCIAS TIPICAS:

Pueden ser clínicamente simples o complejas, y se traducen en el electroencefalograma por una descarga punta-onda a una frecuencia de 3 ciclos/seg.

### 2.- AUSENCIAS ATIPICAS:

La traducción en el electroencefalograma es tanto una actividad rápida de gran amplitud, como una descarga rítmica a 10 ciclos/segundo o más, o bien una descarga más o menos rítmica de ondas lentas, a veces asimétricas.

El PEQUEÑO MAL correspondía a las AUSENCIAS TIPICAS SIMPLES o COMPLEJAS.

En este momento, la confusión reinante se hace menos severa, aclarándose los conceptos. No obstante, incluso posterior a esta fecha, los criterios clínicos y electroencefalográficos, permanecen bastante imprecisos, y es posiblemente la causa que explica los distintos resultados publicados en cuanto al pronóstico de esta entidad.



La Clasificación Internacional de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos de 1.985<sup>2</sup> encuadra a la Epilepsia-Ausencia de la Infancia (Picknolepsia) en el conjunto de los Síndromes Epilépticos y Epilepsias generalizadas Idiopáticas relacionadas con la edad.

Actualmente se habla pues de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, para evitar equívocos, e incluye según autores como LOISEAU<sup>3</sup>, las siguientes características:

- 1).- Una forma de Epilepsia que comienza antes de la pubertad.
- 2).- Sobreviene en niños normales hasta ese momento.
- 3).- Las Ausencias son el primer tipo de crisis.
- 4).- Ausencias muy frecuentes, de todas las variedades, salvo las mioclónicas.
- 5).- Las Ausencias se asocian en el electroencefalograma a una descarga bilateral, sincrónica y simétrica de puntas-ondas regulares a un ritmo de 3 ciclos/segundo, sobre una actividad basal normal.

### ETIOLOGIA

Se trata de una de las Epilepsias, en la que los factores genéticos juegan un papel más importante y mejor estudiado.

Se piensa que el PEQUEÑO MAL es debido a la existencia de unos factores heredados, a los que se

suman anomalías adicionales, posiblemente bioquímicas. Tampoco pueden excluirse por completo los disturbios neuronales generalizados o localizados, ya que han sido halladas lesiones frontales mesiales<sup>4,5</sup>, lesiones diencefálicas<sup>6,7</sup>, e incluso enfermedades neuronales difusas<sup>8</sup>, en casos que clínica y electroencefalográficamente cursaron como Pequeño Mal típico. Incluso hay autores<sup>9,10</sup> que han encontrado unas alteraciones morfológicas catalogadas como "Microdisgenesis", en el cerebro de pacientes que clínicamente presentaban Ausencias de Pequeño Mal. Otros autores<sup>11</sup> niegan las características patológicas de estas lesiones.

Las anomalías bioquímicas atribuidas al Pequeño Mal, tampoco están claras. Han sido halladas alteraciones en los receptores benzodiazepínicos en el "Papio Papio Babón"<sup>12</sup>, e incluso disminución de Neurotransmisores Inhibidores tales como el G.A.B.A., o aumento de transmisores excitadores como el ACIDO GLUTAMICO, o incluso se ha implicado a las Vías Catecolaminérgicas<sup>13</sup>.

Aunque no se dude de la influencia de los factores genéticos, se desconoce exactamente el modo de transmisión de la enfermedad. Hay autores, como METRAKOS<sup>14,15</sup> que atribuyen al Pequeño Mal una Herencia Autosómica Dominante con máxima penetración a la edad de 4-16 años. Otros autores<sup>16</sup> hablan por el contrario de una Herencia Poligénica, en la que varios factores genéticos independientes actuarían reforzándose o inhibiéndose.

Lo que parece más claro, es que para que la enfermedad se desarrolle desde un punto de vista clínico, son necesarios unos factores precipitantes añadidos a los factores hereditarios.

Así encontramos en el Pequeño Mal:

- 1).- Antecedentes Familiares de Crisis Convulsivas: En porcentajes que varían entre un 15% (LUGARESI y cols.<sup>3</sup>), hasta un 40% (SATO y cols.<sup>3</sup>), se recogen antecedentes familiares de Ausencias o Crisis Generalizadas tónico-clónicas. También es frecuente encontrar en la fratria de estos pacientes convulsiones febriles<sup>3</sup>.
- 2).- Factores adquiridos: Se recogen en un 7-30 % de estos pacientes, antecedentes de problemas perinatales, traumatismos craneoencefálicos postnatales, así como en un 15 % de ellos antecedentes de convulsiones febriles<sup>3</sup>.

### PATOFISIOLOGIA

A pesar de las numerosas revisiones clínicas y experimentales realizadas, los mecanismos patofisiológicos responsables del Pequeño Mal, permanecen oscuros.

Algunos trabajos atribuyen a las disfunciones talámicas<sup>12, 17, 18</sup>, el origen de estas crisis. Otros<sup>19</sup> atribuyen el Cortex un papel prioritario. Finalmente GLOOR<sup>20</sup> establece una hipótesis unitaria, estableciendo el término de EPILEPSIA CORTICO-RETICULAR. Este tipo de Epilepsia depende de 2 áreas anatómicas: de la influencia moduladora del Tálamo y de la Formación Reticular Mesencefálica, y de la hiperexcitabilidad cortical difusa. Bajo condiciones de hiperexcitabilidad cortical difusa se genera un incremento del número de potenciales de acción por cada aferencia talamo-cortical. Esta a su vez conduce a una

activación marcada de las Vías Inhibidoras Intracorticales. El resultado es una alternancia de cortos periodos de aumento de la excitación cortical con largos periodos de intensa inhibición cortical, correspondiendo a la onda del complejo punta-onda. Ambos niveles (Cortex y Tálamo), son esenciales para el mantenimiento del ritmo de la punta-onda. Este patrón de oscilación entre el aumento de excitación y aumento de la inhibición, interrumpe la normal actividad cortical necesaria para el mantenimiento de las funciones nerviosas superiores.

## CLINICA

A continuación vamos a desarrollar algunos puntos de interés con respecto a la Clínica:

### 1).- FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD:

Los diversos estudios realizados aportan resultados distintos. Desde los estudios de LIVINGSTON<sup>21</sup> que considera que la EPILEPSIA-AUSENCIA corresponde al 2,3 % de todas los casos de Epilepsía, hasta los de otros autores como LENNOX<sup>2</sup> que da cifras de un 37.7 % de todos los casos de Epilepsía.

La revisión más reciente consultada<sup>22</sup> asigna a la EPILEPSIA-AUSENCIA un porcentaje del 8% de todas las Epilepsías en la edad escolar.

### 2).- SEXO:

Todas las casuísticas<sup>23-25</sup> consideran que es una enfermedad más frecuente en hembras,

variando los porcentajes entre el 60 % y el 75 % de los casos.

### 3).- COMIENZO:

Generalmente entre 3-13 años, con dos picos de máxima incidencia; el primero entre los 6 - 7 años, y el segundo entre los 11 y 12 años. Puede existir un comienzo más precoz, aunque es bastante infrecuente. Las Ausencias que comienzan más tardiamente no pertenecen a la denominada EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA<sup>23</sup>.

### 4).- CARACTERISTICAS DE LA AUSENCIA:

4.1).- DEFINICION: AUSENCIA es la pérdida de la conciencia, perceptividad, y reactividad, así como parada de la actividad en curso. Pueden existir, no obstante, diversos grados de alteración de la conciencia<sup>24</sup>.

4.2).- DURACION: Dura un tiempo medio de 5 - 10 segundos, pudiendo, no obstante, variar desde 2 - 3 segundos, hasta 1 - 2 minutos.

4.3).- COMIENZO Y FINAL BRUSCOS: Algunos autores<sup>25</sup> admiten que puede existir sensación premonitoria, aunque ésto no es habitual.

4.4).- CLASES DE AUSENCIA: Pueden distinguirse 6 Tipos de Ausencias<sup>27</sup>:

- A).- Lo anteriormente descrito corresponde a la AUSENCIA SIMPLE, siendo su frecuencia aproximada del 10 % de todas las crisis<sup>3</sup>.
- B).- AUSENCIAS CON COMPONENTE CLONICO: es importante que el componente clónico sea pequeño, ya que las Ausencias Mioclónicas no pertenecen al grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, si no a la Epilepsia con Ausencias Mioclónicas<sup>3</sup>. Puede tratarse de pequeños movimientos clónicos de los párpados a una frecuencia de 3 sacudidas por segundo. Estos elementos están presentes aproximadamente en el 45 - 50 % de las ausencias<sup>3, 20</sup>.
- C).- AUSENCIAS CON COMPONENTE ATONICO: Se trata más de una hipotonía de los músculos de la postura que una atonía completa. Puede tratarse de un descenso progresivo de cabeza y/o brazos e veces rítmico.

Las Ausencias con caída brusca son habitualmente Ausencias Atípicas. Están presentes aproximadamente en un 20 % de las Ausencias<sup>3, 20</sup>

- D).- AUSENCIAS CON COMPONENTE TONICO: Generalmente se trata de una exageración del tono postural. Lo más frecuente es que afecte a los globos oculares, presentando revulsión. Si es más difusa puede existir incluso retropulsión. Su frecuencia según algunos autores<sup>20</sup> es del 4.5 %, aunque otros<sup>24</sup> la consideran inferior.

E).- AUSENCIAS CON AUTOMATISMOS: Pueden ser de dos tipos:

- \* Perseveraciones, es decir, el paciente repite la actividad en curso.
- \* Automatismos de novo. Estos generalmente son muy simples, y se encuentran con más frecuencia a medida que aumenta la duración de la crisis.

Las Ausencias con Automatismos constituyen un 60 % del total de las Ausencias<sup>24</sup>. Su frecuencia aumenta a medida que la Ausencia presenta una mayor duración.

F).- AUSENCIAS CON COMPONENTE VEGETATIVO: se acompañan de incontinencia de esfínteres, palidez, rubor, taquicardia..., necesitando para su diagnóstico una observación meticulosa por parte del observador.

4.5).- FACTORES FAVORECEDORES: Lo típico de la EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, es que las ausencias, en un paciente sin controlar se repitan varias veces al día. Su frecuencia varía entre 10 y 200 veces / día.

Sobrevienen espontáneamente o bien en circunstancias favorecedoras: emocionales, intelectuales (fundamentalmente falta de atención, al contrario no sobrevienen cuando los niños están estimulados por una actividad física o

psíquica)<sup>29</sup>, metabólicas (hipoglucemia, hiperventilación), nictamerales (predominio por la mañana o la tarde)<sup>3</sup>.

De todas ellas, la realmente típica es la hiperventilación, hasta el extremo que en un paciente sin tratar, si no se desencadenan crisis mediante hiperventilación, hay que poner en duda el diagnóstico<sup>30</sup>.

### ELECTROENCEFALOGRAMA

Las Crisis de Ausencia se acompañan en el electroencefalograma de una descarga bilateral, sincrónica y simétrica de puntas-ondas a 3 ciclos/segundo.

Es típico que las puntas-ondas tengan la misma forma y amplitud en puntos homólogos de los hemisferios cerebrales, siendo su amplitud máxima en los electrodos fronto-centrales. A veces la descarga no comienza al mismo tiempo en todas las derivaciones, siendo el comienzo en ocasiones en regiones anteriores<sup>29</sup>. Hay que tener en cuenta que los complejos pueden disminuir de frecuencia a 2,5 ciclos/segundo hacia el final de la crisis<sup>3</sup>.

Pueden ocurrir descargas más irregulares (polipuntas-ondas, p.e.) y ser compatibles con el diagnóstico de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA<sup>21</sup>.

Otro punto importante, es que la actividad de fondo del trazado intercrítico es habitualmente normal.



En el trazado intercrítico pueden ser apreciables , a veces, anomalías paroxísticas. Estas aparecen más frecuentemente durante el sueño lento. Pueden tratarse de complejos de punta-ondas aisladas o bilaterales. Algunos niños presentan un ritmo delta posterior bastante particular y carente de significación patológica. Se trata de descargas de ondas sinusoidales en regiones parieto-occipitales a 3 ciclos/segundo. Este ritmo se bloquea por la abertura de los ojos y la hiperventilación<sup>31</sup>.

## EVOLUCION

Como consecuencia de haber considerado diferentes formas de Epilepsias, como PEQUEÑO MAL, la literatura aporta datos muy variables con respecto a la evolución. De esta forma podemos concretar:

### 1).- PRONOSTICO DE LAS CRISIS:

#### 1.1).- DESAPARICION DE CUALQUIER TIPO DE CRISIS EPILEPTICA:

A la hora de evaluar los distintos trabajos, es necesario considerar que mientras mayor es la edad media de los pacientes y el periodo de seguimiento de los mismos, las tasas de desaparición de las crisis son más pequeñas. No obstante, los resultados aún considerando este factor son dispares.

Las tasas de desaparición de cualquier tipo de crisis, oscilan entre 78.6 % de LIVINGSTON<sup>31</sup> que tiene un seguimiento de los pacientes entre 5 y 28 años, y sólo un 55 % de

sus pacientes habían sobrepasado los 15 años; hasta los presentados por OLLER-DAURELLA<sup>32,33</sup> con un 33 % de pacientes libres de cualquier tipo de crisis, realizándose un seguimiento entre 1 y 15 años, y teniendo la serie una edad media de 16 años.

Otros autores como LOISEAU<sup>34</sup> encuentran remisiones entre 10-20 %. SATO y DREIFFUS<sup>35</sup> con una casuística de pacientes con una edad media de 20.1 años, y un seguimiento medio de 9.5 años, encuentra un 48.2 % de pacientes libres de cualquier tipo de crisis epilépticas.

En definitiva, los porcentajes encontrados en la consulta de la bibliografía existente son muy dispares, como ya apuntábamos en un principio.

Entre los factores esgrimidos para explicar la buena evolución de la enfermedad, se han considerado la instauración precoz de un tratamiento adecuado, así como su respuesta precoz al mismo.

Las Ausencias persisten desde su inicio un tiempo medio de 6.6 años, y en general el 75 % remite antes de los 30 años<sup>34</sup>.

La persistencia de las Ausencias es un hecho muy infrecuente, y que según OLLER-DAURELLA<sup>32</sup> se produce en menos del 6 % de los casos. En éstos, se hacen menos frecuentes las crisis, apareciendo en circunstancias como cansancio excesivo, etc..

1.2).- APARICION DE CRISIS TONICO-CLONICAS GENERALIZADAS:

Los porcentajes varían según los trabajos consultados, entre un 40 - 60 % de los casos<sup>32, 33, 34</sup>.

Suelen comenzar entre 5 - 10 años después del comienzo de las ausencias, en edades cercanas a la pubertad, aunque se han visto comienzos incluso a los 30 años<sup>32</sup>.

Entre los factores favorecedores para su aparición figuran<sup>32, 37</sup>:

- a).- Un comienzo posterior de las Ausencias a la edad de 8 años.
- b).- Respuesta tardía al tratamiento de las Ausencias.
- c).- Sexo masculino<sup>38</sup>.
- d).- Empleo exclusivo de medicación antiausencias, sin asociar un antiepiléptico mayor. Al disponer en la actualidad de Valproato Sódico que abarca ambos espectros, es indiscutiblemente la medicación de elección en la EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA<sup>39</sup>.
- e).- Existencia de una Actividad Fundamental Anormal en el Electroencefalograma, así como Crisis Fotosensitivas<sup>24</sup>. Hay autores<sup>40</sup> que consideran que los casos que presentan ritmos delta posteriores en el

Electroencefalograma tienen menos incidencias de crisis tónico-clónicas.

Se considera que la aparición de estas crisis tónico-clónicas son relativamente fáciles de controlar con tratamiento adecuado.

### 1.3).- PRONOSTICO SOCIAL:

Aunque clásicamente se ha considerado que las ausencias inciden en niños con coeficientes intelectuales normales, y que la enfermedad afectaba poco en este sentido, lo cierto es que en la actualidad, se ve que la adaptación social de estos pacientes es mediocre.

Bien por los efectos de la medicación antiepiléptica a largo plazo, bien por las alteraciones de comportamiento como consecuencia de las ausencias frecuentes, o bien por la actitud de los padres ante la enfermedad del hijo, un tercio de los pacientes presentan secuelas<sup>34, 41, 42</sup>.

NEUROTRANSMI SORES

En el Sistema Nervioso Central la transferencia de la información tiene lugar por la existencia de unas tupidas redes de células nerviosas con prolongaciones, que establecen comunicaciones intercelulares, por medio de la síntesis y posterior liberación de unas sustancias químicas denominadas NEUROTRANSMISORES.

Podemos definir los Neurotransmisores como sustancias que son sintetizadas por las neuronas y que al ser liberadas en las sinapsis químicas, provocan un efecto excitador o inhibidor en las neuronas post-sinápticas.

Para calificar una sustancia química de Neurotransmisor debe satisfacer las siguientes condiciones<sup>43-44</sup>:

1.- MORFOLOGICAS:

\* Presencia de dicha sustancia en el terminal presináptico en concentraciones relativamente altas.

2.- BIOQUIMICAS:

\* Las neuronas que los utilicen deben contener los enzimas requeridos tanto para la producción de dichos Neurotransmisores, como para su degradación.

\* Los receptores específicos para el Neurotransmisor deberán estar localizados en las neuronas postsinápticas.

\* El Neurotransmisor ha de ser liberado por un estímulo despolarizante.

\* Debe existir un mecanismo para disminuir rápidamente la concentración del supuesto transmisor en la hendidura sináptica, a fin de prevenir a ésta de un exceso de Neurotransmisor.

### 3.- FISIOLOGICAS:

\* El Neurotransmisor ha de modificar la excitabilidad eléctrica de neuronas aisladas, de igual forma como lo hace la estimulación nerviosa.

### 4.- FARMACOLOGICA:

\* Las respuestas desencadenadas tanto por el Neurotransmisor potencial, como por la estimulación nerviosa, han de ser igualmente bloqueadas o remedadas por un antagonista o agonista, respectivamente, si los hubiera.

En la actualidad el número de mediadores químicos crece constantemente, y posiblemente excedan la cifra de 40. Existen además los denominados NEUROMODULADORES que son sustancias que ejercen una función reguladora de la acción

sináptica de los Neurotransmisores, ya amplificándola, ya reduciéndola<sup>44, 46, 47</sup>.

Debe pensarse que esta variedad de transmisores sugiere la existencia de un "CODIGO QUIMICO" que podría desempeñar un importante papel en las comunicaciones interneuronales del Sistema Nervioso Central, así como en las conexiones de los circuitos neuronales.

Podemos clasificar los elementos principales, con características de Neurotransmisor en<sup>43, 48</sup>:

- 1.- MONOAMINAS: - ACETILCOLINA.  
                   - CATECOLAMINAS:  
                           - NORADRENALINA.  
                           - ADRENALINA.  
                           - DOPAMINA.  
                   - SEROTONINA (5-HIDROXI-TRIPTAMINA).
- 2.- AMINOACIDOS: - G.A.B.A.  
                           - OTROS : - GLICINA.  
                                   - L-GLUTAMATO.  
                                   - L-ASPARTATO.
- 3.- PEPTIDOS:  
           - HORMONAS LIBERADORAS HIPOTALAMICAS:  
                   TRH, GN-RH, SOMASTOSTATINA.  
           - HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS:  
                   VASOPRESINA, OXITOCINA, NEUROFISINAS.  
           - PEPTIDOS HIPOFISARIOS:  
                   ACTH, PROLACTINA, GH, TSH, LH,  $\alpha$ -MSH,  
                    $\beta$ -ENDORFINAS.  
           - PEPTIDOS GASTROINTESTINALES:  
                   VIP, COLECISTOQUININA, GASTRINA, NEURO-  
                   TENSINA, SUSTANCIA P, MET-ENCEFALINA,  
                   LEUENCEFALINA, DINORFINA, INSULINA,



GLUCAGON, SECRETINA, SOMASTOSTATINA, TRH,  
BOMBESINA.

- OTROS: - ANGIOTENSINA II.  
- BRADIQUININA.  
- CARNOSINA .  
- PEPTIDO (S) DEL SUEÑO.

A continuación analizamos brevemente los Neurotransmisores más importantes.

### MONOAMINAS

En general son sustancias involucradas en vías neuronales difusas. Están representadas en tres grupos de neuronas que se localizan principalmente en el tronco cerebral, poseyendo axones elongados y ramificados.

Estas inervaciones monoaminérgicas alcanzan campos terminales muy amplios, de ahí que gran número de células diana pueden afectarse tras la liberación de estos Neurotransmisores<sup>29</sup>.

Las funciones precisas de estas vías monoaminérgicas del Sistema Nervioso Central permanecen oscuras, aunque parece aceptarse que estos compuestos desempeñan papeles moduladores de diferentes tipos.

#### 1.- ACETILCOLINA.

Presenta una estructura relativamente simple. Es el éster acetilo de la colina.

Se sintetiza en una reacción que es catalizada por la enzima Colinacetiltransferasa. Ésta

se encuentra en altas concentraciones en las terminaciones nerviosas que tienen a la ACETILCOLINA como transmisor, hasta el punto que su presencia en un área nerviosa, ha sido tomada como prueba, de que las sinápsis son colinérgicas.

La degradación de la ACETILCOLINA tiene lugar de forma hidrolítica (figura 1), mediante la actuación de la Acetilcolinesterasa (también llamada "verdadera" o específica).

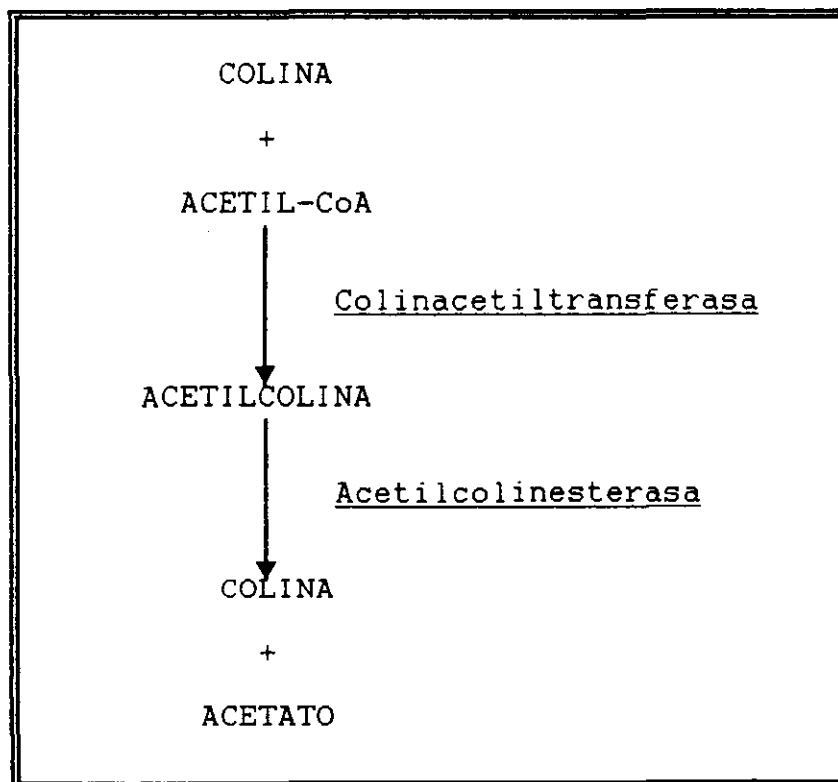


FIGURA 1

En las sinapsis colinérgicas, el receptor ha sido bien caracterizado. Es una proteína formada por 4 subunidades: alfa, beta, gamma, delta; en proporción 2:1:1:1 <sup>49</sup>. Según sus propiedades farmacológicas

pueden ser divididos en dos grupos: muscarínicos y nicotínicos.

Los primeros inducen unos efectos que son bloqueados por la Atropina, no así los nicotínicos, cuyos efectos son mimetizados por la Nicotina.

### 1.1.- DISTRIBUCION:

La Acetilcolina es el agente de la transmisión de los impulsos desde la neurona preganglionar a la postganglionar, en todos los ganglios del Sistema Nervioso Vegetativo, mediando además en el Sistema Parasimpático la transmisión entre la neurona postganglionar y el efector.

Se encuentra también en las motoneuronas de la Médula Espinal y en los Núcleos Motores de los Nervios Craneales siendo el Neurotransmisor en la placa motora terminal.

También puede encontrarse en determinadas vías intrínsecas del Sistema Nervioso Central. En los Ganglios Basales hay abundantes neuronas colinérgicas. Existen además proyecciones colinérgicas ascendentes y difusas hacia el Hipocampo y hacia la Corteza Cerebral desde el Núcleo Septal Medial y Núcleo Basal de la Sustancia Innominada<sup>4a</sup>. Estas últimas, probablemente se corresponden con el Sistema Reticular Activador Ascendente.

La Acetilcolina está igualmente presente en las Vías Visuales y Vías Auditivas, y en células piramidales de la Corteza Cerebral.

## 1.2.- FUNCIONES DE ACETILCOLINA COMO NEUROTRANSMISOR:

- 1.- Las neuronas colinérgicas integrantes del Sistema Reticular Activador Ascendente intervienen en el mantenimiento de la conciencia<sup>4º</sup>.
- 2.- Parece intervenir también en la transmisión de la información visual, y hay indicios, de que pueda intervenir en la percepción del dolor, y en la memoria<sup>5º</sup>.
- 3.- En cuanto a las funciones motoras ejerce un efecto excitador en los Ganglios Basales, que contrarresta la acción inhibitoria de la Dopamina<sup>5º</sup>.
- 4.- Las neuronas colinérgicas de la Hipófisis Anterior y Posterior, están igualmente implicadas en la liberación de Vasopresina y en la inhibición de la Prolactina<sup>5º</sup>.
- 5.- Las Funciones Parasimpáticas: la Acetilcolina media la acción de los nervios parasimpáticos, interviniendo por tanto en todas las funciones que éstos regulan.

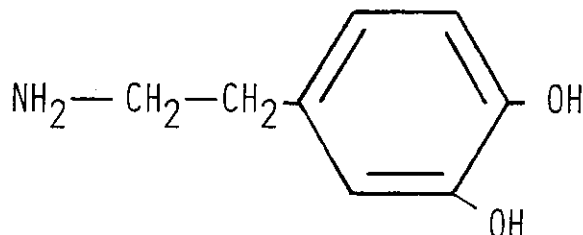
### CATECOLAMINAS

Se incluyen como tales a la DOPAMINA, NORADRENALINA Y ADRENALINA.

Son moléculas que poseen un núcleo bencénico con dos grupos fenólicos (CATECOL) y una función AMINA.

## 1.- DOPAMINA:

Es la catecolamina prototipo. Consiste en un anillo benceno con dos grupos Hidroxílicos (el denominado grupo CATECOL) y una cadena lateral ETILAMINICA



DI-HIDROXI-FENILETILAMINA (DOPAMINA)

### 1.1.- METABOLISMO<sup>1</sup>:

La Dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, sintetizándose en el cerebro a partir de un Aminoácido esencial la TIROSINA. Esta se convierte en DI-HIDROXI-FENILALANINA (DOPA), mediante la acción de la enzima Tirosina hidroxilasa.

Posteriormente la DOPA sufre la acción de la enzima Dopa Descarboxilasa convirtiéndose finalmente en DOPAMINA.

La actividad de la Tirosina hidroxilasa es inhibida por el producto final de la reacción DOPA, y también por la DOPAMINA. Es pues, la Tirosina hidroxilasa el único factor regulador de la velocidad de síntesis de la DOPAMINA.

El cofactor que emplea es la Tetrahidro-biopterina que es convertida en Dihidrobiopterina cuando la Tirosina es convertida en DOPA.

La DOPAMINA liberada actúa sobre los receptores dopaminérgicos de los cuáles se conocen al menos dos tipos: D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>.

El D<sub>1</sub> activa la Adenilatociclasa sensible a la Dopamina. El D<sub>2</sub> inhibe la adenilatociclasa<sup>49</sup>. Muy recientemente ha sido caracterizado un tercer receptor para la Dopamina, que ha sido demoninado D<sub>3</sub><sup>51</sup>.

La degradación de la Dopamina tiene lugar por dos vías diferentes<sup>52</sup> (figuras 2 y 3):

- 1.- En el citoplasma neuronal, la Dopamina es metabolizada por la MAO (MONOAMINOOXIDASA) que se encuentra en la membrana exterior de las mitocondrias, dando lugar al DIOXIFENILACETALDEHIDO, que a su vez es oxidado por una Aldehidodeshidrogenasa para dar ACIDO DIOXIFENILACÉTICO (DOPAC).
- 2.- La Catecol-O-metil-transferasa (COMT) actúa sobre la Dopamina que se encuentra fuera de la células y no está fijada a los receptores dando lugar a la 3-METOXI-TIRAMINA (3-MT).

Finalmente la acción conjunta de ambos enzimas dá lugar al metabolito fundamental de la Dopamina: el ACIDO HOMOVANILICO (HVA).

FIGURA 2

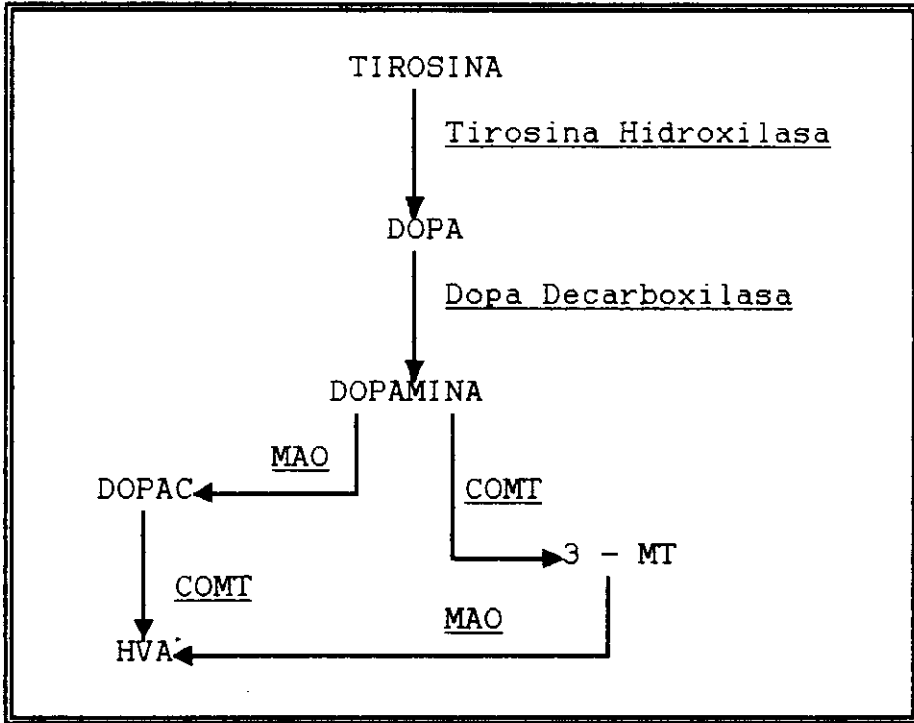
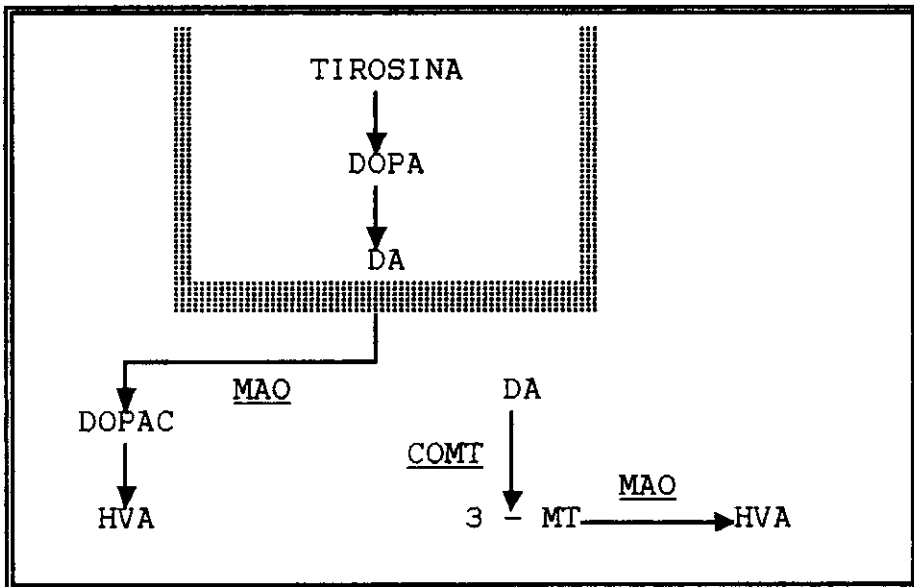


FIGURA 3



## 1.2.- DISTRIBUCION:

La dopamina constituye más del 50 % del contenido total de Catecolaminas del Sistema Nervioso Central. No obstante la distribución de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro está relativamente restringido.

Los sistemas dopaminérgicos se pueden clasificar en<sup>43</sup>:

### 1.2.A.- SISTEMAS LARGOS:

- 1).- Sistema Nigro-Estriado: las neuronas de la sustancia negra extienden sus axones al Núcleo Necoestriado (Núcleos Caudado y Pálido), que es la estructura del Sistema Nervioso Central más rica en Dopamina.
- 2).- Sistema Mesolímbico: Las neuronas de la zona medial de la Sustancia Negra se proyectan a los Núcleos del Sistema Límbico.
- 3).- Sistema Mesocortical: Es el Sistema dopaminérgico más recientemente descubierto, relacionándolo en la actualidad con las actividades mentales superiores atribuidas a la Dopamina cerebral.

Parte de los Núcleos Dopaminérgicos del Tegmento y de la parte lateral de la Sustancia Negra, ascienden junto a las vías correspondientes, al Sistema Mesolímbico, para inervar la Corteza Frontal y la Corteza del Cíngulo Anterior.



### 1.2.B.- SISTEMAS CORTOS:

- 1).- Sistema Periventricular.
- 2).- Sistema Túbulo-Hipofisario. Se origina en el Núcleo Arcuiforme, y en los Núcleos Hipotalámicos Periventriculares, proyectándose a la Eminencia Media y a la parte intermedia de la Hipófisis.

Es de gran importancia en la regulación de la función Neuroendocrina del eje Hipotálamo-Hipofisario.

- 3).- Sistema Interhipotalámico: Tiene probablemente importancia en la regulación de las funciones Neuroendocrinas del Hipotálamo.

### 1.2.C.- SISTEMAS ULTRACORTOS:

En la retina se encuentran también neuronas dopaminérgicas que responden a la estimulación luminosa. Se ha propuesto para ellas un papel inhibitorio.

En el Sistema Nervioso Autónomo la Dopamina se encuentra en los Ganglios Basales, y es un componente en todas las terminaciones nerviosas simpáticas.

### 1.3.- FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA DOPAMINA COMO NEUROTRANSMISOR.

- 1.- Sobre el estado de ánimo la dopamina juega un importante papel, así como sobre las emociones y la memoria por su actuación a nivel del sistema Mesolímbico Cortical<sup>43, 53</sup>.
- 2.- Sobre la función motora ejerce amplias influencias. Se sabe que la Dopamina en los Ganglios Basales está equilibrada por la Acetilcolina. La Dopamina reduce la rigidez que se asocia con trastornos motores extrapiramidales, y en cantidades elevadas presenta un efecto hiperkinético<sup>50</sup>.

Se ha comprobado también que la destrucción del Núcleo Caudado (que es la principal estructura dopaminérgica) afecta la capacidad de aprendizaje de características de comportamiento motor, así como la retención en la memoria<sup>54</sup>.

- 3.- Control sobre la Secreción Hormonal Hipofisaria: El sistema dopaminérgico tubero-hipofisario ejerce una acción inhibitoria en la secreción de Prolactina.

También ha sido descrito que la estimulación dopaminérgica puede inhibir la secreción de Somatostatina y aumentar con ello la Hormona del Crecimiento<sup>043</sup>.

- 4.- Sobre el Sistema Nervioso Vegetativo parece que ejerce una función inhibitoria en las neuronas intermedias, aunque esto último no ha sido aún bien estudiado.

## 2.- NORADRENALINA Y ADRENALINA:

### 2.1.- METABOLISMO<sup>2, 55</sup>:

Se forman ambas a partir de la Dopamina, mediante una  $\beta$ -oxidación que tiene lugar en presencia de la enzima Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, originándose NORADRENALINA. Para ello son precisos Vitamina C, Oxígeno, Acido Fumárico y ATP. Se trata pues de la fase metabólica entre la Dopamina y la Adrenalina.

La NORADRENALINA sufre una transformación a ADRENALINA, mediante la acción de la Fenil-etanolamin-N-metil-transferasa. Esta enzima es prácticamente específica de la médula suprarenal, y solamente se ha encontrado en pequeñas concentraciones en el corazón y en el cerebro.

La actividad de esta enzima puede ser inhibida por su propio producto de reacción (ADRENALINA) y por su propio sustrato (NORADRENALINA), lo cuál prueba que tanto el sustrato como el producto poseen una capacidad reguladora.

En la degradación de la Adrenalina y Noradrenalina intervienen nuevamente la M.A.O. y la C.O.M.T.

La Noradrenalina es atacada por la M.A.O. y la C.O.M.T. Se cree que la M.A.O. puede actuar primero transformando tanto la Adrenalina, como la Noradrenalina, en ACIDO DI-HIDROXI-MANDELICO. Sobre este ácido actúa la C.O.M.T. y mediante una 3-OXI-METILACION lo

transforma en 3-METOXI-4-HIDROXI-FENIL-GLICOL, sustancia que es excretada por orina, en pequeñas cantidades.

Por su parte la C.O.M.T. también actúa sobre la Noradrenalina, Oximetilándola y transformándola en NORMETANEFrina, sobre la cuál actúa la M.A.O. dando lugar al ACIDO 3-METOXI-4-HIDROXI-FENIL-ACETICO (ACIDO VANIL-MANDELICO), que se excreta por la orina.

Sobre la Adrenalina también actúa la C.O.M.T. que la transforma en METANEFrina, que a su vez al sufrir la acción de la M.A.O. dá origen el ACIDO META-HIDROXI-FENIL-GLICOL, el cuál por una serie de pasos no bién conocidos en la actualidad dá lugar al ACIDO VANIL-MANDELICO.

Tanto para la Noradrenalina, como para la Adrenalina, existen dos tipos de receptores: Receptores  $\alpha$  y receptores  $\beta$ . Ambos tienen a su vez dos subtipos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ <sup>47</sup>. Los efectos de la estimulación de ambos receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , se producen por activación de la Adenilatociclasa, con un aumento del AMPc intracelular. Los receptores  $\alpha_1$  producen sus efectos incrementando el Calcio intracelular, mientras que los  $\alpha_2$  lo hacen inhibiendo la Adenilatociclasa, y por consiguiente disminuyendo el AMPc intracelular.

## 2.2.- DISTRIBUCION DE LA NORADRENALINA:

La Noradrenalina se encuentra en todas las áreas del Cerebro y de la Médula

Espinal. Todas las fibras se originan de pequeños grupos celulares del Tronco Cerebral. El que tiene mayor importancia es el LOCUS COERULEUS. Está situado en el techo del Tronco Cerebral, cerca de la Protuberancia, y tiene unos especiales rasgos distintivos, como es la presencia de Melanina además de Noradrenalina en sus Neuronas. Así podemos distinguir básicamente dos sistemas noradrenérgicos<sup>54</sup>:

- 1).- Sistema del LOCUS COERULEUS: del cuál emergen fibras que inervan especialmente la Corteza Cerebral y el Hipocampo.
- 2).- El Sistema Lateral Tegmental: formado por un grupo de neuronas situadas en la Médula Caudal adyacente al Núcleo Reticular Lateral y en el Tegmento Medular Dorsal adyacente a los Núcleos del Hipogloso y del Vago. Estas neuronas envían proyecciones principalmente a la Médula Espinal, Tronco Cerebral, Hipotálamo, y con menores proyecciones a los Ganglios Basales y al Telencéfalo Basal.

### 2.3.- DISTRIBUCION DE LA ADRENALINA:

Los sistemas adrenalínicos son muy inferiores en el Sistema Nervioso Central cuando se comparan con la Noradrenalina y la Dopamina (87). Prácticamente quedan restringidos a pequeños grupos celulares de la Protuberancia y de la Médula, que se proyectan a otras estructuras tronculares y al Hipotálamo.

En el Núcleo del Fascículo Solitario hay una inervación adrenalínica particularmente densa. No obstante el 80 % de la Adrenalina es formada en la Médula Suprarrenal y en las terminaciones simpáticas<sup>4a</sup>.

#### 2.4.- ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA NORADRENALINA COMO TRANSMISOR<sup>5a</sup>:

Las funciones al igual que las de la Adrenalina en el Sistema Nervioso Central son poco conocidas.

- 1.- Las neuronas procedentes del Locus Coeruleus intervienen en la producción del sueño paradójico (sueño REM). Así mismo se relaciona también con la memoria, y parece ser de hecho, que la Noradrenalina es el Neurotransmisor más importante para el intelecto y la memoria.
- 2.- La Noradrenalina contenida en los hemisferios cerebrales tiene un importante papel en las funciones mentales. Es necesaria para mantener un estado de vigilancia normal, y puede influir igualmente en el estado de ánimo.
- 3.- Las neuronas Noradrenérgicas del Hipotálamo influyen sobre la secreción hormonal de la Adenohipófisis, inhibiendo la secreción de Oxitocina y Vasopresina por la Neurohipófisis.
- 4.- Las neuronas Noradrenérgicas contenidas en

el Cerebelo inhiben las células de Purkinje.

- 5.- Las neuronas Noradrenégicas del Sistema Simpático, intervienen en múltiples funciones, como son el control de la Tensión Arterial y de la Temperatura, así como todo el cortejo de reacciones que suceden en las reacciones de alarma (dilatación pupilar, aumento de la presión arterial, dilatación de bronquios, disminución de flujo sanguíneo a la piel,...)

#### 2.5.- FUNCIONES DE LA ADRENALINA COMO NEUROTRANSMISOR:

Igualmente, las funciones de la Adrenalina en el Sistema Nervioso Central son muy poco conocidas. A excepción de las neuronas del Fascículo Solitario que parecen intervenir en la regulación central de la presión arterial, como ya hemos mencionado<sup>4a</sup>.

La Adrenalina interviene en todas las funciones del Sistema Nervioso Simpático, siendo pues la mayoría de sus efectos de carácter periférico.

#### 2.6. OTRAS VIAS SECUNDARIAS:

Además de las vías sintéticas, comentadas con anterioridad, existen vías alternativas secundarias que probablemente sólo actúan en casos de lesión de la vía principal<sup>5a</sup>.

Se trata de la obtención de la Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina a partir de la TIRAMINA, OCTOPAMINA Y SINEFRINA. El esquema de dichas reacciones es el que se muestra a continuación:

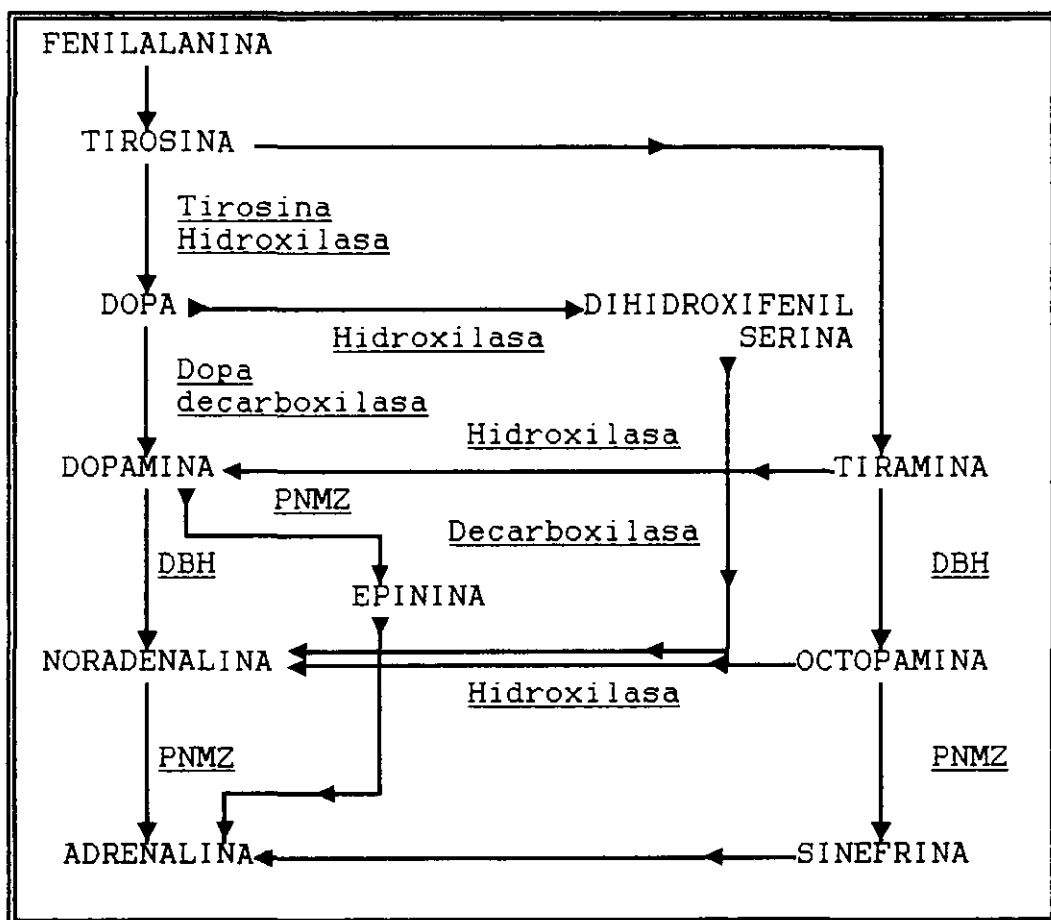


FIGURA 4

### 3.- SEROTONINA:

La SEROTONINA ó 5-HIDROXI-TRIPTAMINA es una amina aromática que consta de un anillo Indol-5-Hidroxilado y una cadena lateral Etilamínica.



Es sintetizada en la célula nerviosa a partir del TRIPTOFANO procedente de la dieta. El primer paso consiste en la Hidroxilación del Triptófano a cargo de la enzima 5-Triptofano-hidroxilasa que lo convierte en 5-HIDROXI-TRIPTOFANO. El último paso en su síntesis consiste en la decarboxilación del 5-HIDROXI-TRIPTOFANO, formándose 5-HIDROXITRIPTAMINA, transformación que es catalizada por la 5-Hidroxi-Triptófano-decarboxilasa (figura 5).

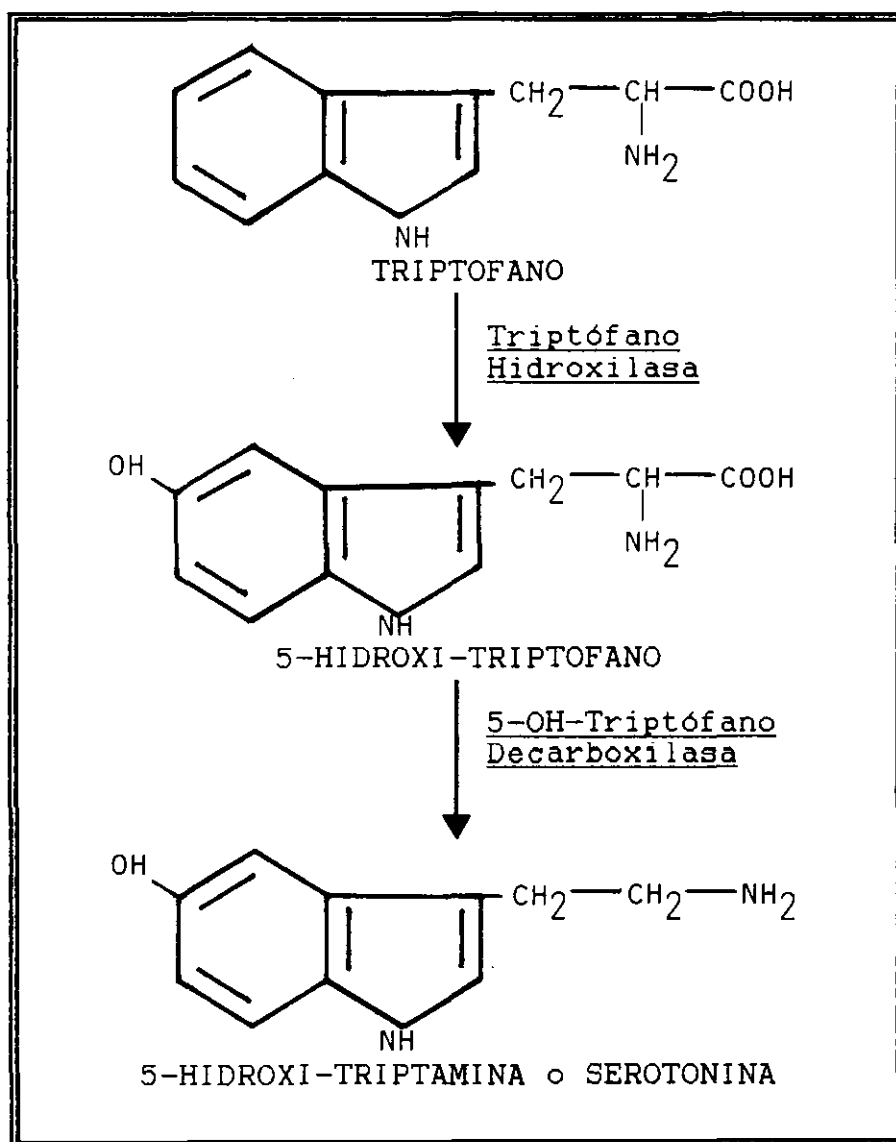


FIGURA 5

La degradación de la 5-Hidroxi-Triptamina (figura 6) tiene lugar tanto en la célula como en la hendidura sináptica. En ambos lugares mediante la acción de la M.A.O. se forma 5-HIDROXI-INDOL-ACÉTICO (5-OHIA) que es el principal metabolito urinario, siendo la cantidad excretada por orina un buen índice de la tasa metabólica de Serotonina en el cuerpo.

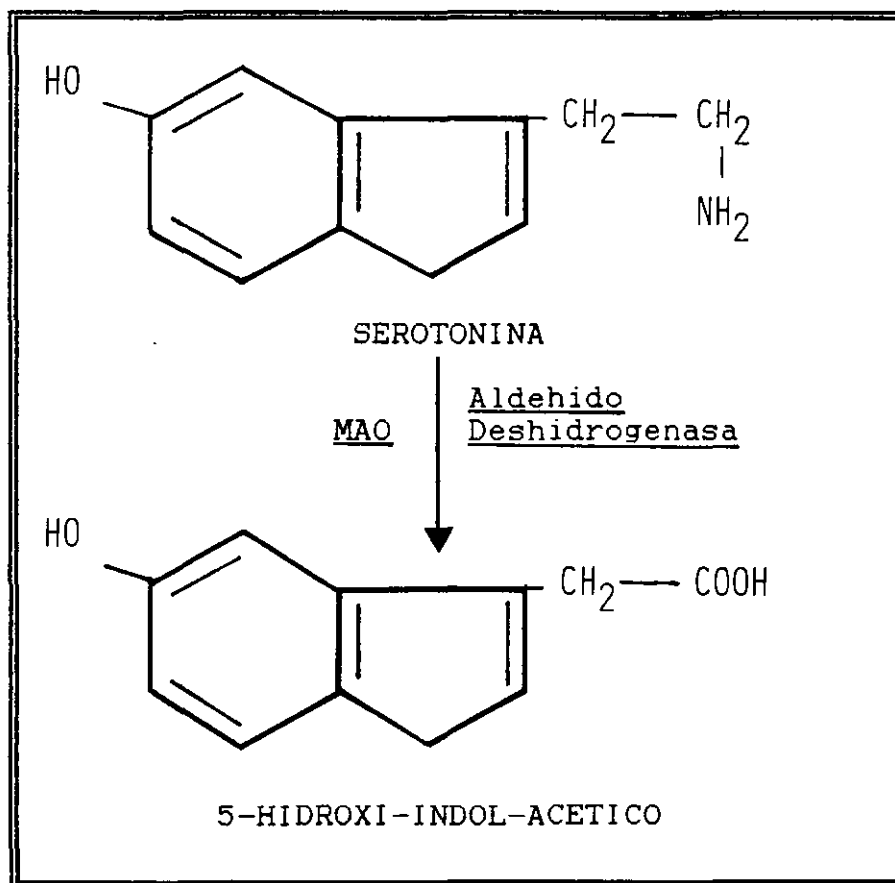


FIGURA 6

### 3.1.- DISTRIBUCION DE LA SEROTONINA:

En el Sistema Nervioso Central las neuronas serotoninérgicas se encuentran en áreas relativamente limitadas. En las neuronas de los Núcleos del Rafe, que están situados en

la porción media del Tronco Cerebral superior<sup>48</sup>. Estas neuronas proyectan sus axones a la Formación Reticular Pontomesencefálica, al Cuerpo Geniculado Lateral, a la Amígdala, al Hipocampo, al Núcleo Pálido, a la Corteza y al Hipotálamo.

El Cerebelo también está inervado por estas neuronas. Se ha demostrado también la presencia de Serotonina en las Astas Laterales de la Médula Espinal.

Las concentraciones más elevadas de Serotonina se han encontrado en el Cuerpo Pineal<sup>50</sup>. En las células Enterocromafines del Intestino Delgado también se encuentran altas concentraciones de Serotonina.

Las plaquetas son reservorios de Serotonina, la almacenan, pero no la sintetizan.

### 3.2.- ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA SEROTONINA COMO NEUROTRANSMISOR:

- 1.- La Serotonina juega un importante papel en las funciones nerviosas. Se ha implicado en la regulación de la temperatura corporal. Se ha comprobado que la inyección de Serotonina en los ventrículos laterales, o bien la estimulación de los Núcleos del Rafe, causan una elevación importante en la temperatura corporal<sup>48</sup>.
- 2.- Mediante estudios electrofisiológicos, se ha objetivado que los Núcleos del Rafe

(áreas, que como ya se ha mencionados, son muy ricas en neuronas serotoninérgicas), es una zona muy importante en la inducción del sueño<sup>34</sup>.

El sueño de ondas lentas es regulado por los Núcleos del Rafe. Este puede prolongarse mediante la administración de 5-HIDROXI-TRIPTAMINA, 5-HIDROXI-TRIPTOFANO, o bien con inhibidores de la M.A.O.; y al contrario puede acortarse bloqueando la síntesis de 5-HIDROXI-TRIPTAMINA con la P-CLORO-FENIL-ALANINA, o mediante la inhibición de los Núcleos del Rafe<sup>35</sup>.

Ha sido también comprobado un aumento de las descargas de las neuronas de dichos Núcleos durante el sueño de ondas lentas.

- 3.- La Serotonina ejerce también importantes funciones sensoriales. La estimulación eléctrica de los Núcleos del Rafe, provoca pérdida de la habituación a los estímulos sensoriales repetitivos.

En diversas experiencias ha sido también comprobado que una disminución de la Serotonina cerebral aumenta la sensibilidad al estímulo doloroso, mientras que la administración de 5-HIDROXI-TRIPTAMINA restablece dicho umbral<sup>34</sup>.

- 4.- Han sido encontradas tasas bajas de Serotonina en Líquido Cefalorraquídeo en pacientes con depresión endógena<sup>37</sup>.

- 5.- Las vías serotoninérgicas ejercen un control inhibitor sobre la liberación de Gonadotropinas, por su actuación sobre las células de la Eminencia Media del Hipotálamo<sup>24</sup>.
- 6.- En el Intestino Delgado las neuronas serotoninérgicas están implicadas en el peristaltismo intestinal.
- 7.- En el Cuerpo Pineal la Serotonina sirve como precursor para la síntesis de MELATONINA. Esta síntesis parece que depende de la luz ambiental, siguiendo un ritmo diurno.

## AMINOACIDOS

### 1.- G.A.B.A. (ACIDO GAMMA-AMINO-BUTIRICO).

Es un ácido orgánico presente en el citoplasma de muchas neuronas del Sistema Nervioso Central.

Procede del ACIDO GLUTAMICO, mediante la descarboxilación del mismo, por acción de la enzima Glutamato Descarboxilasa, la cual necesita como coenzima Fosfato de Piridoxal (derivado de la Vitamina B<sub>6</sub>).

El G.A.B.A. se degrada en dos fases<sup>49</sup>:

- 1.- primero actúa la enzima G.A.B.A. Transaminasa dando lugar al SEMIALDEHIDO SUCCINILICO.

2.- posteriormente por oxidación, pasa a SUCCINATO mediante la acción de la enzima Succinico Semialdehido Deshidrogenasa, que es un elemento constitutivo del Ciclo de KREBS.

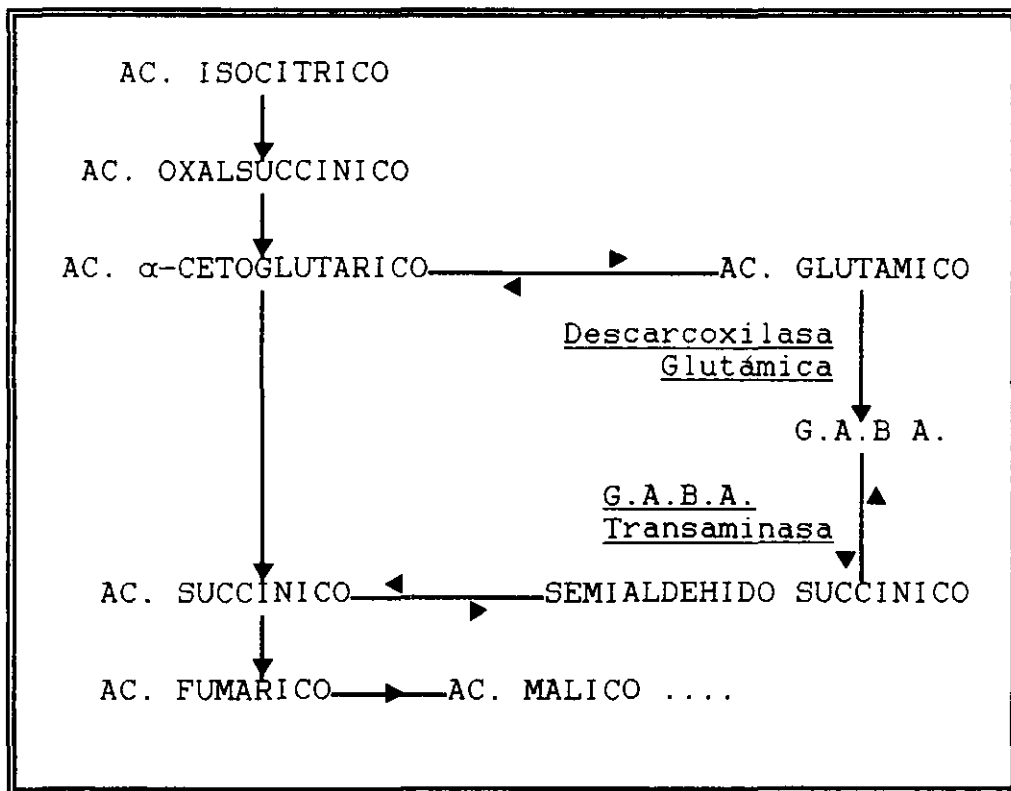


FIGURA 7

### 1.1.- DISTRIBUCION:

Las mayores concentraciones de G.A.B.A. se encuentran localizadas en el hombre en la Sustancia Negra, Núcleo Caudado, Globus Pallidum, Putamen, y Corteza Cerebral<sup>54</sup>.

La distribución de las fibras gabaérgicas no es bien conocida. Se acepta que las fibras que salen de las células de Purkinje del Cerebelo, para inervar diversos núcleos de esta estructura emplean el G.A.B.A. como Neurotransmisor.

La mayor concentración de terminaciones nerviosas gabaérgicas se encuentra en las neuronas Neoestriadas que terminan en la Sustancia Negra, y que a su vez son inervadas por neuronas gabaérgicas del Globus Pallidum.

En la Corteza Cerebral el G.A.B.A. parece intervenir en algunas sinapsis inhibitoras. Se ha encontrado G.A.B.A. en el Hipotálamo y en la Retina.

En la Médula Espinal el G.A.B.A. actúa como inhibidor presináptico en las neuronas motoras.

#### 1.2.- FUNCIONES DEL G.A.B.A. COMO NEUROTRANSMISOR:

- 1.- El G.A.B.A. es el Neurotransmisor inhibitor más importante del Sistema Nervioso Central, ejerciendo esta acción prácticamente sobre todas las neuronas. Esta acción se realiza aumentando la permeabilidad de la membrana celular a los iones Cloro, con lo que se estabiliza la célula cerca del potencial de membrana en reposo, reduciendo, en consecuencia, las respuestas de las sinapsis a los impulsos excitadores<sup>55a</sup>.
- 2.- Por su presencia en las Células de Purkinje y en los Gánglios Basales, parece que ejerce importantes funciones en el sistema motor<sup>55c</sup>.
- 3.- En las neuronas motoras de la Médula Espinal, ejerce una inhibición presináptica, que parece estar relacionada con la función moduladora de

las fibras descendentes sobre el reflejo de estiramiento<sup>34</sup>.

## 2.- OTROS AMINOACIDOS.

### 2.1.- GLICINA.

Es otro aminoácido inhibitor que se encuentra presente en todas las partes del organismo. Se desconoce si es captado de la sangre por las neuronas, o bien si es sintetizado, a medida que es necesitado en las terminaciones sinápticas.

Se forma a partir del Aminoácido SERINA, mediante un proceso en el que se eliminan un grupo HIDROXIMETILO, en presencia de Serina-hidroximetilasa y TETRAHIDROFOLATO.

En su desgradación interviene la Glicina-oxidasa, la cuál lleva a cabo una desaminación oxidativa que conduce a producir ACIDO GLIOXILICO.

#### 2.1.1.- DISTRIBUCION Y FUNCION DE LA GLICINA COMO NEUROTRANSMISOR:

La glicina está presente en concentraciones muy elevadas en la Sustancia Gris de la Médula Espinal. A estos niveles ejerce un efecto inhibitor sobre las neuronas espinales, incluidas las motoneuronas, ya que actúa sobre receptores sensibles a la Estricnina. La interneurona glicinérgica actúa



postsinápticamente para inhibir la neurona motora del músculo antagonista<sup>54</sup>.

## 2.2.- L-GLUTAMATO Y L-ASPARTATO:

Presentan, al contrario que los anteriores, una acción excitadora. Parece ser que estos aminoácidos se corresponden con los transmisores excitadores liberados en las terminaciones centrales de las fibras mielinizadas con gran diámetro.

Se desconocen, no obstante, la existencia de marcadores bioquímicos específicos, y por esta razón es muy difícil identificar las vías específicas que los emplean. Se sabe que el GLUTAMATO está presente en grandes cantidades en el tejido nervioso<sup>50</sup>.

## PEPTIDOS

Se trata del grupo más amplio (aproximadamente unos 30 sustancias) de posibles mensajeros del Sistema Nervioso Central. Se conoce que prácticamente todos los péptidos hormonales pueden actuar como mensajeros químicos en el Sistema Nervioso Central.

Existen una serie de datos que inducen a pensar que los péptidos actúan más como Neuromoduladores, que como Neurotransmisores. Es decir, son sustancias que ejercen una acción reguladora

de la acción sináptica de los Neurotransmisores, ya sea amplificándola o reduciéndola.

### 1.- PEPTIDOS OPIACEOS; ENCEFALINAS Y ENDORFINAS.

Parece que todos ellos proceden de tres familias químicas principales<sup>4a</sup>:

a).- PRO-ENCEFALINA A.

Es la precursora de la MET-ENCEFALINA, LEU-ENCEFALINA y otros.

b).- PRO-ENCEFALINA B.

Es la precursora de la DINORFINA.

c).- PRO-OPIONALOCORTINA.

Es la precursora de la  $\beta$ -ENDORFINA, ACTH, MSH, y otros.

La característica que une a estos tres péptidos precursores es la de poseer de manera repetida ciertas secuencias de aminoácidos a lo largo de su estructura.

Se encuentran tanto a nivel del Teléncefalo, como en Mesencéfalo, Tronco Encefálico y Médula Espinal, e incluso en el Sistema Nervioso Periférico.

Las funciones de los Péptidos Opiáceos no resultan fáciles de definir, entre otras razones por la gran cantidad de moléculas que presentan la secuencia encefalínica y por la gran difusión en la que se encuentran en el Sistema Nervioso Central.

Entre las funciones mejor estudiadas están:

- 1.- Su papel en la sensibilidad nociceptiva. Parece ser que los péptidos opiáceos intervienen de forma decisiva en el control endógeno del dolor<sup>43</sup>.
- 2.- En la actividad motora. Dada la gran riqueza de receptores opiáceos que están presentes en el Núcleo Estriado, y la gran riqueza de fibras encefalinérgicas intraestriatales y estriopalidales, hace pensar que estas sustancias deben influir en el control del movimiento. En el hombre esta acción no acaba de comprenderse bien, puesto que la administración de opiáceos no conlleva modificaciones en la función motora a ninguna dosis<sup>43</sup>.
- 3.- Regulación del Centro Respiratorio. Parece ser que el Sistema Encefalinérgico, de localización bulbar y protuberancial, se comporta como uno de los sistemas que moderan o inhiben la actividad del Centro Respiratorio<sup>43</sup>.
- 4.- Sobre la Conducta y la Dependencia. La dependencia psicológica que originan los Péptidos Opiáceos, se piensa que es debido a la euforia que producen<sup>43</sup>.
- 5.- El papel en la Enfermedad Mental. Es discutido y contradictorio. Hay quienes afirman que en la Esquizofrenia existe un déficit de Endorfinas<sup>37</sup>. De otro lado, ensayos clínicos con estas sustancias en la Esquizofrenia, dan resultados muy diferentes.

6.- En cuanto a las Funciones Neuroendocrinas, se cree que los Sistemas Opiáceos Endógenos pueden desempeñar una función fisiológica en la regulación de la liberación de las diversas hormonas hipofisarias.

## 2.- PEPTIDOS NO OPIACEOS.

### 2.1.- SUSTANCIA P.

Entre los Péptidos Neurodigestivos (son sustancias que se encuentran tanto en el cerebro como en el tubo digestivo), la SUSTANCIA P es uno de los mejor estudiado.

Se encuentra distribuido de forma amplia por la mayoría de las regiones del cerebro. Se ha encontrado en: Hipotálamo, Eminencia Media, Núcleo Caudado, Globus pallidum, Sustancia Negra y en menores cantidades en el Sistema Límbico y la Amígdala<sup>43</sup>.

En la Médula Espinal a nivel de las Astas Dorsales, también ha sido encontrado, así como en los núcleos del Trigémino.

En cuanto a las funciones en las que se implican a este péptido, quizás la más estudiada e importante, es su participación en la sensación nociceptiva<sup>40</sup>.

Ha sido también implicado en otras acciones como la regulación de la presión sanguínea<sup>43</sup>, o la modulación de la actividad del Eje Nigroestriado<sup>41</sup>.

NEUROTRANSMISORES Y EPILEPSIA

## NEUROTRANSMISORES Y EPILEPSIA.

La Epilepsia es un fenómeno caracterizado por la recurrencia de descargas neuronales espontáneas y excesivas, es decir, por la existencia de una hiperexcitabilidad neuronal.

La hiperexcitabilidad neuronal es el resultado de un desequilibrio entre los mecanismos facilitadores e inhibidores de la transmisión. Probablemente en la Epilepsia exista, más bien, una disminución de funciones inhibitoras, más que un exceso de actividad excitatoria<sup>42</sup>.

En realidad, el proceso fundamental que lleva al desarrollo de las crisis epilépticas permanece oscuro. Se han realizado numerosos esfuerzos a fin de tratar de delinear las anormalidades bioquímicas de los desórdenes convulsivos. Al ser la sinapsis entre dos neuronas uno de los lugares más vulnerables para el inicio de las descargas convulsivas, los neurotransmisores han sido estudiados frecuentemente en este sentido.

Se han realizado numerosas comunicaciones sugiriendo defectos en el metabolismo del Aminoácido G.A.B.A. en la Epilepsia, así como de las Monoaminas. Igualmente estudios realizados en varias especies animales han encontrado alteraciones en los Neurotransmisores en una gran variedad de modelos tópicos de epilepsias. Los resultados de tales estudios proveen evidencia para la existencia de alteraciones en la concentración de algunos Neurotransmisores, así como en la actividad de las enzimas que afectan la síntesis

y el metabolismo de tales sustancias en los modelos animales de epilepsias.

En la actualidad, carecemos de información suficiente para exponer con seguridad la sucesión de acontecimientos que llevan a la formación de un foco epiléptico. No obstante, como punto de aproximación, exponemos algunos de los mecanismos más importantes detectados en la epileptogénesis experimental<sup>43, 49</sup>.

El mecanismo final de la epileptogénesis se asume que es la membrana excitable de la neurona. Cualquier factor que altere la estabilidad de la membrana, en la dirección de una disminución del umbral de excitación, genera una descarga neuronal<sup>49</sup>.

Podemos distinguir tres aspectos:

#### 1.- APORTE DE ENERGIA.

Cualquier aspecto que contribuya a la estabilidad de las membranas excitables, depende, ya sea de forma directa, o bien indirectamente, de un aporte continuo de energía generada metabólicamente por las neuronas, en forma de energía rica en fosfato (ATP).

Este suplemento de energía es generado desde la oxidación de la glucosa, por lo cual el cerebro precisa de un aporte continuo de la misma, transportado por la circulación cerebral.

Los requerimientos metabólicos de las células neuronales para el mantenimiento de estructuras y funciones basales, representa menos de la mitad de la energía que pueden generar las

células en condiciones óptimas. El resto de la energía es consumida principalmente en los sistemas responsables para el transporte de los cationes  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , y para su distribución diferencial a través de las membranas neuronales y para la excitabilidad y conducción por éstas.

Así, muchos de los agentes que podrían originar crisis, pueden alterar directa o indirectamente el metabolismo oxidativo cerebral.

## 2.- ALTERACIONES IONICAS.

De otro lado, sea cual sea el mecanismo que lleve a la hiperexcitabilidad neuronal (fallo en la generación metabólica de energía, o desbalance en los Neurotransmisores) se expresa con alteración en la distribución de electrolitos, despolarización e inestabilidad de la membrana.

En las crisis epilépticas experimentales se han constatado numerosos cambios iónicos en el espacio que rodea a la neurona. Cualquier elemento que actúe, directa o indirectamente, sobre los canales iónicos de la membrana neuronal, o modifique el equilibrio iónico puede alterar finalmente la excitabilidad neuronal. De aquí que sea tan difícil precisar si dichos cambios iónicos son elementos causales, o más bien consecuencias de las crisis epilépticas.

En las crisis experimentales se ha comprobado depresión en el funcionamiento de la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , con la consiguiente acumulación intracelular de  $\text{Na}^+$ , lo que finalmente lleva a la



entrada de  $Ca^{++}$ , que origina fenómenos de despolarización.

También han sido observados descensos en la concentración del Calcio extracelular en los modelos experimentales, independientemente del agente causal de la actividad epiléptica. Esta activación de la conductancia del Calcio puede significar una despolarización adicional en la membrana de la neurona<sup>43</sup>.

### 3.- NEUROTRANSMISORES.

#### 3.1.- G.A.B.A.

La influencia inhibitoria sobre una neurona puede tener lugar a nivel presináptico, impidiendo la liberación de un Neurotransmisor excitador, o bien a nivel postsináptico, provocando hiperpolarización y un potencial postsináptico inhibitorio.

Entre las sustancias con capacidad neuroreguladora claramente inhibitoria, la mejor estudiada es el ACIDO GAMMA-AMINO-BUTIRICO. Ha sido ampliamente estudiado en la epilepsia, tanto experimental, como clínica.

a).- En el terreno de la epilepsia experimental han sido halladas disminuciones tanto de las terminaciones axónicas gabaérgicas, como de su enzima sintetizadora (Glutamato decarboxilasa) en la epilepsia focal provocada por la aplicación de ALUMINA en la corteza cerebral de monos<sup>43</sup>.

Igualmente en las crisis experimentales, cuyo mecanismo de producción es la hipoxia, se han constatado reducciones corticales del G.A.B.A.<sup>64</sup>.

En conejos hechos epilépticos mediante la aplicación cortical de OUABAINA se comprobó que tras la administración de APOMORFINA (agonista dopaminérgico) y el ACIDO GAMMA-HIDROXI-BUTIRICO, se reducía de forma significativa la actividad epiléptica<sup>65</sup>.

- b).- En el terreno clínico, también han sido encontradas alteraciones del G.A.B.A. en la epilepsia .

En la epilepsia rebelde al tratamiento, han sido halladas disminuciones de la enzima Glutamato decarboxilasa en el tejido cerebral<sup>66</sup>.

En el Líquido Cefalorraquídeo de pacientes afectos de convulsiones febriles han sido encontradas cifras disminuídas de G.A.B.A. al compararlas con sujetos controles<sup>66.67</sup>.

Estudios pilotos realizados en epilepsia mediante la administración de GAMMA-VINYL-G.A.B.A. (sustancia inhibidora de la G.A.B.A. Transaminasa), demostraron que se producía simultáneamente una elevación en la concentración de G.A.B.A. en Líquido Cefalorraquídeo, y una disminución en el número de crisis en pacien-

tes afectos de epilepsía refractaria al tratamiento<sup>68</sup>.

c).- En el terreno de la Farmacología se conoce que el mecanismo de acción de algunos agentes anticonvulsivantes, puede ser aumentando la función gabaérgica<sup>69</sup>.

Todas estas aportaciones nos hacen pensar que el G.A.B.A. está implicado en la etiopatogenia de la epilepsia, sin que conozcamos en la actualidad, en que forma.

En el momento actual, la investigación farmacológica antiepiléptica está fundamentalmente encaminada hacia el hallazgo de sustancias que imiten o potencien los sistemas endógenos inhibidores.

### 3.2.- MONOAMINAS. CATECOLAMINAS Y 5-OH-TRIPTAMINA.

Datos aportados por la epilepsía experimental en animales, indican que la Dopamina, Serotonina y Norepinefrina, pueden influenciar al umbral convulsivo. Igualmente datos fragmentarios en humanos sustentan esta idea.

a).- De otro lado, están las aportaciones farmacológicas. Se sabe que la reserpina y, en general, las drogas que depleccionan las aminas biógenas aumentan la frecuencia y la severidad de las crisis en pacientes epilépticos<sup>70</sup>.

Las anfetaminas que potencian funciones catecolaminérgicas, pueden mostrar alguna actividad anticonvulsiva. Los antidepressivos tricíclicos son sustancias que aumentan el contenido cerebral de aminas biógenas, presentando algunos de ellos una acción antiepiléptica en la Epilepsia-Ausencia de la Infancia.

Ha sido sugerido también que varios anticonvulsivantes convencionales pueden deber su acción antiepiléptica al aumento de la Serotonina cerebral<sup>71, 72</sup>.

b).- Por otro lado están las aportaciones de los modelos experimentales de epilepsia. En el KINDLING MODEL (Modelo de Activación Propagada), que es un modelo de epilepsia producido por estímulos eléctricos subconvulsivos, que repetidos periódicamente y sin modificar la intensidad, provocan finalmente una respuesta convulsiva. Este método ha sido empleado generalmente en ratas.

Los datos de las alteraciones de los Neurotransmisores en este modelo son parciales, pero parece que en este caso la Norepinefrina puede ser el factor clave<sup>73</sup>. Una disminución en su contenido cerebral provoca una aceleración de la aparición de las crisis. No se han encontrado alteraciones evidentes en la Dopamina o en la Serotonina.

En los modelos tópicos de epilepsia, como es el caso de ratas hechas epilépticas por

la aplicación de Cobalto, se constataron disminución de los niveles corticales de Norepinefrina, tanto en áreas focales, como en el resto del Cortex<sup>74</sup>.

En cuanto a las alteraciones de la Dopamina en la epilepsia tónica, no hay muchas evidencias. Estudios llevados a cabo por COLASANTI y cols.<sup>75</sup> en ratas epilépticas por la aplicación de Cobalto, no encontraron cambios en el contenido de Dopamina o en su turnover.

Sin embargo otras evidencias contradicen estos hallazgos. DOWN y cols.<sup>76</sup> comunicaron que los agonistas de la Dopamina (DL-ANFETAMINA, APOMORFINA, y ERGOCORNINA) suprimen el disparo del foco en ratas cobalto-tratadas. No así con otros agentes agonistas dopaminérgicos como ET-495....

STACH y cols.<sup>77</sup> en conejos hechos epilépticos por la aplicación cortical de OUABAINA hallaron que la administración de un agonista de la Dopamina, Apomorfina en combinación con ACIDO AMINOXYACETICO (un inhibidor de la G.A.B.A. Transaminasa), parece prevenir la actividad epiléptica en la mayoría de los animales.

Con la 5-HIDROXI-TRIPTAMINA nuevamente los resultados son variables. COLASANTI y CRAIG<sup>78</sup> no encontraron cambios en las concentraciones cerebrales de 5-HIDROXI-TRIPTAMINA en la epilepsia cobalto-inducida de la rata, pero hallaron ciertas diferencias en las concentraciones de la 5-HIDROXI-TRIPTAMINA,

después de inhibir la síntesis con P-CLORO-FENIL-ALANINA METIL-ESTER.

WADE<sup>76</sup> puso de manifiesto en monos y gatos, hechos epilépticos por la aplicación tópica de Hidróxido de Aluminio en el Cortex, que la administración de 5-HIDROXI-TRIPTOFANO es capaz de producir activación marcada de los paroxismos electroencefalográficos anormales (no así en la conducta de las crisis).

Los efectos electroencefalográficos son intensificados cuando los animales son tratados con Inhibidores de la Mono-Amino-Oxidasa de 17 a 20 horas antes de la administración de 5-hidroxi-triptofano.

Finalmente en las crisis cuyo mecanismo de producción ha sido el electro-shock, se ha encontrado que la disminución de la Norepinefrina aumenta la susceptibilidad para la producción de crisis, mientras que la Dopamina y la 5-Hidroxi-Triptamina ejercen poco efecto<sup>77</sup>.

- c).- De otro lado están los Modelos genéticos de epilepsia. En ratas genéticamente predispuestas a padecer epilepsia se hallaron cifras disminuídas de Norepinefrina en todas las zonas importantes del Sistema Nervioso Central. Las concentraciones de Dopamina fueron normales en todas las áreas del cerebro.

Igualmente fueron detectadas disminuciones de la 5-Hidroxi-Triptamina en el Telencéfalo, Hipotálamo, Tálamo, Mesencéfalo,

Protuberancia y Médula. Estas aportaciones hacen sospechar que las reducciones noradrenérgicas ó 5-hidroxi-triptaminérgicas son importantes para la susceptibilidad a los ataques en ratas genéticamente predispuestas para la epilepsia<sup>80</sup>.

En el babon (P.Papio) epiléptico se vé que el aumento de los niveles de norepinefrina o epinefrina disminuye la susceptibilidad para las crisis, mientras que al contrario, cambios en los niveles de 5-Hidroxi-Triptamina presentan poco efecto en la susceptibilidad<sup>81</sup>.

- d).- De otro lado, están las aportaciones clínicas en humanos. Estas son discordantes, y han sido principalmente referidas al ACIDO HOMO VANILICO y al ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO como principales metabolitos de la Dopamina y de la Serotonina respectivamente.

El estudio de estos metabolitos en Líquido Cefalorraquídeo, en pacientes afectos de Epilepsia, han sido encontrados disminuidos en varios estudios. SCHAYWITZ y cols.<sup>82</sup> encuentran una disminución del ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO en Líquido Cefalorraquídeo de pacientes pediátricos afectos de crisis de Gran Mal y Epilepsia Psicomotora, empleando la técnica del Probenecid.

Este estudio no demostró relación de de las concentraciones de ACIDO HOMO VANILICO y 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO con los niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsivante.

CHADWICK<sup>72</sup> en epilépticos adultos encuentra una diferencia significativa entre los pacientes epilépticos sin tratamiento anticomicial y los epilépticos con tratamiento, presentando los primeros un aumento significativo del 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y del ACIDO HOMO VANILICO con respecto a los pacientes no tratados.

GARELIS y SOURKES<sup>83</sup> igualmente en Líquido Cefalorraquídeo de pacientes adultos epilépticos encuentran una disminución del 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO, sin cambios significativos en el ACIDO HOMO VANILICO.

En la Epilepsia Mioclónica Progresiva, LEINO y cols.<sup>84</sup> hallaron igualmente niveles significativamente reducidos del 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y del ACIDO HOMO VANILICO, en comparación con un grupo de sujetos controles, correlacionándose sus niveles con la severidad de la Epilepsia Mioclónica Progresiva.

Por otra parte, existen varias aportaciones que encuentran niveles normales de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y de ACIDO HOMO VALINICO en Líquido Cefalorraquídeo de pacientes epilépticos.

HABEL y cols.<sup>85</sup> estudian estos metabolitos en niños afectos de Convulsiones Febriles y Afebriles. No emplean la técnica del Probenecid. Estos autores no encontraron diferencias en ninguno de los dos grupos al compararlos con un grupo control.



LAXER y cols.<sup>66</sup> en pacientes de edades comprendidas entre 12 y 44 años, afectados de Crisis Parciales Complejas encuentran una disminución de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y de ACIDO HOMOVANILICO en Líquido Cefalorraquídeo Lumbar en pacientes epilépticos no tratados, comparados con un grupo control, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Estos metabolitos han sido también estudiados en orina de 24 horas de pacientes epilépticos.

SERGUIENKO y cols.<sup>67</sup> estudiaron a 61 pacientes epilépticos adultos de distintos tipos y encontraron una disminución significativa de la excreción de 5-HIDROXI-TRIPTAMINA y de 5-HIDROXI-INDOLES TOTALES en el grupo con mejor respuesta al tratamiento anticonvulsivante, mostrando una tendencia a aumentar en aquellos pacientes con peor respuesta terapéutica.

En Convulsiones Febriles en la Infancia M. NIETO y cols.<sup>68</sup> hallaron en orina de 24 horas de 50 niños afectados de convulsiones febriles un incremento de la DOPAMINA urinaria, pero no del ACIDO HOMOVANILICO. Igualmente encuentran un aumento de la excreción de SEROTONINA urinaria.

BALIGA y cols.<sup>69</sup> estudian 20 epilépticos con una edad media de 25.6 años afectados de Epilepsia Generalizada Primaria, y Crisis Parciales Complejas con Generalización Secundaria. Determinaron la excreción urinaria

de ACIDO HOMOVANILICO, ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y 3-METOXI-4-HIDROXI-FENILGLICOL, no encontrando diferencias significativas con respecto a los controles para el 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y el ACIDO HOMOVANILICO, pero detectaron un aumento de la excreción del 3-METOXI-4-HIDROXI-FENILGLICOL en los epilépticos, al compararlos con los controles.

- e).- Han sido realizados también diversos estudios pilotos en clínica humana, encaminados a poner de manifiesto la posible implicación de las MONOAMINAS en la Epilepsia.

CHACKWICK<sup>70</sup> administró L-TRIPTOFANO ó L-DOPA conjuntamente con un inhibidor periférico de la decarboxilasa en unión al tratamiento anticonvulsivante habitual, en pacientes que sufrían Mioclonias severas, no encontrando una mejoría en las mismas con dicho tratamiento.

QUESNEY y cols.<sup>71</sup> a 11 pacientes afectos de Epilepsia Generalizada Fotosensitiva, administraron APOMORFINA (un agonista de los receptores dopaminérgicos). En 9 de ellos durante 45 minutos después de su administración se produjo un bloqueo de la fotosensibilidad epiléptica.

HIPOTESIS DE TRABAJO

## HIPOTESIS DE TRABAJO

Todas las aportaciones clínicas y experimentales presentadas con anterioridad, nos fundamentan la idea que los neurotransmisores desempeñan un papel en la epilepsia humana, aunque hasta el momento presente desconozcamos si las modificaciones de los mecanismos neurotransmisores, puedan por sí mismas ser directamente responsables de las crisis que ocurren en los distintos modelos experimentales y clínicos.

De otro lado en la literatura hay datos que nos indican que estas alteraciones de la neurotransmisión en la epilepsia, pueden estar en relación con distintos eventos como son:

- 1.- Presencia de un control crítico, así como la dificultad para conseguir el mismo<sup>30</sup>.
- 2.- Presencia o no de tratamiento anticonvulsivo<sup>72</sup>
- 3.- Niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsiva en rango terapéuticos<sup>72</sup>.

...

Señalamos muy especialmente, el hecho que en algunas epilepsias van caracterizándose patrones típicos de neurotransmisión, distintos al de las otras crisis epilépticas. Es el caso de la Epilepsia Mio-clónica Progresiva<sup>34</sup>, donde se han encontrado cifras disminuidas de ACIDO HOMOVANILICO, y de ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO en líquido cefalorraquídeo. En la Epilepsia Generalizada Primaria Fotosensible han sido

implicados mecanismos dopaminérgicos selectivos<sup>92</sup>; y en los Espasmos Infantiles<sup>93</sup> donde se ha constatado un aumento del ACIDO HOMOVANILICO en líquido cefalorraquídeo, pero no de ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

En esta misma línea van encaminadas las aportaciones previas realizadas por NIETO y cols. que evidencian distintos patrones de Neurotransmisión en algunas de las Epilepsias más comunes en la infancia, como son las Convulsiones Febriles<sup>94</sup>, Epilepsias con Paroxísimo Rolándico<sup>117</sup>, y Epilepsia-Ausencia de la Infancia<sup>97</sup>.

Este último trabajo estudia 10 niños afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, encontrando una disminución sérica de las enzimas DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, y de la M.A.O., así como un aumento de la excreción urinaria de SEROTONINA, aunque dado el número de casos, los datos no pudieron ser sometidos a un tratamiento estadístico serio, y por lo tanto tampoco ser relacionados con antecedentes, clínica, semiología y/o electroencefalografía.

Fundamentados en estas aportaciones nos propusimos investigar si en niños afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia existían alteraciones en la Neurotransmisión.

Si se conseguía demostrar alteración en la Neurotransmisión, comprobar si éstas guardaban relación con:

1.- Desde el punto de vista clínico:

- Existencia de antecedentes familiares de crisis epilépticas, por la posibilidad de establecer la existencia

de un patrón de Neurotransmisión heredado.

- Antecedentes personales de crisis convulsivas previas y/o posteriores al comienzo de la enfermedad.
- Existencia de un control crítico.
- Tiempo de evolución de la enfermedad con independencia de su control crítico.
- Tipo de Ausencia (Simple o Compleja) presentada por el paciente.

2.- Desde el punto de vista electroencefalográfico:

Tratar de demostrar posibles diferencias entre aquellos pacientes cuyo electroencefalograma era normal, con respecto a aquellos otros pacientes con algún tipo de anomalías patológicas electroencefalográficas.

3.- Desde el punto de vista terapéutico:

Comprobar si existían diferencias en los neurotransmisores, entre los pacientes que realizaban tratamiento con distintos fármacos anticonvulsivos, así como si dichas variaciones dependían de los niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsiva en niveles terapéuticos, subterapéuticos o tóxicos.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL



## MATERIAL

El material objeto de estudio está compuesto por dos grupos de sujetos, que se describen a continuación:

GRUPO 1: Constituido por 40 niños, cuyo criterio de inclusión a estudio fué el carecer de patología conocida que pudiera afectar a la neurotransmisión, y tener edades y distribución por sexo similares a los grupos problemas. Estos pacientes fueron atendidos en las Consultas Externas de Cirugía, y Endocrinología del Hospital Infantil de Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocio" de Sevilla. Dicho grupo constaba de 24 varones y 16 hembras, cuya edad media fué de  $6.71 \pm 2.52$  años, en el momento de la inclusión en el estudio, con un rango de 3.5 - 13 años. La distribución por edades se muestra en la tabla 1.

La patología motivo de consulta en este grupo se muestra en la tabla 3. En los sujetos en los que dicho motivo fué talla corta, se constató en la exploración que aquella se encontraba dentro de los percentiles normales para su edad y sexo, y en consonancia con los percentiles paternos. La velocidad de crecimiento fué así mismo, igualmente normal.

GRUPO 2: Está constituido por 40 pacientes que en el momento de la inclusión en el estudio, estaban siendo controlados en las Consultas Externas de Neuropediatría del Hospital Infantil, de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocio" de Sevilla.

TABLA 1

DISTRIBUCION POR EDADES GRUPO CONTROL

Edad	N	Edad	N	Edad	N
> 3	0	>6 - 7	4	>10-11	2
3 - 4	6	>7 - 8	4	>11-12	0
>4 - 5	10	>8 - 9	2	>12-13	2
>5 - 6	7	>9 - 10	2	>13	1

TABLA 2

DISTRIBUCION POR EDADES EN EL GRUPO 2

Edad	N	Edad	N	Edad	N
> 3	1	>6 - 7	4	>10-11	0
3 - 4	7	>7 - 8	5	>11-12	0
>4 - 5	9	>8 - 9	3	>12-13	1
>5 - 6	7	>9 - 10	2	>13	1

TABLA 3

MOTIVO DE CONSULTA EN EL GRUPO CONTROL

	Sexo	Motivo de consulta
A.C.D.	V	Talla corta.
J.C.G.	H	Talla corta.
J.A.R.P.	V	Quiste dermoide.
J.M.C.	V	Fimosis.
J.M.M.	V	Fimosis.
M.J.M.G.	H	Hernia umbilical.
F.J.G.M.	V	Hernia inguinal.
A.A.D.M.	V	Hernia inguinal.
M.L.D.	H	Quiste tireogloso.
F.J.M.A.	V	Fimosis.
B.G.L.	V	Fimosis.
A.G.L.	V	Quiste en cola de ceja.
A.N.R.	V	Hernia inguinal.
R.O.M.	H	Talla corta.
M.L.R.	H	Talla corta.
J.R.A.	V	Hernia inguinal.
A.I.G.R.	H	Hernia umbilical.
C.B.V.	H	Fístula branquial.
A.R.Q.	H	Talla corta.
F.J.P.F.	H	Talla corta.
J.M.F.P.	V	Talla corta.
M.A.L.G.	V	Hernia inguinal.
A.C.C.	V	Hernia inguinal.
M.L.V.	V	Quiste dermoide.
P.M.N.	V	Talla corta.
M.M.M.	V	Fimosis.
M.M.Z.	V	Fístula branquial.
M.I.A.C.	H	Fístula branquial.
J.C.R.	V	Hernia umbilical.
M.A.C.M.	H	Talla corta.
M.R.B.	H	Talla corta.
A.R.M.	V	Fimosis.
F.A.C.	H	Talla corta.
A.C.J.	V	Quiste de cola de ceja.
J.P.G.	V	Quiste de cola de ceja.
C.P.E.	H	Talla corta.
P.G.M.	V	Hernia inguinal.
J.R.F.	H	Talla corta.
M.M.M.	V	Hernia inguinal.
J.S.A.	H	Talla corta.

El criterio de inclusión en el estudio de estos pacientes fué el reunir los parámetros diagnósticos de **EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA** acordados por la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1.985<sup>2,3</sup>. El grupo constaba de 40 pacientes, 19 varones y 21 hembras, cuya edad media, en el momento de la inclusión en el estudio, fué de  $6.20 \pm 2.38$  años, con un rango de 2 a 13 años. La distribución por edades se muestra en tabla 2.

### METODOLOGIA DE ESTUDIO

Tanto en los pacientes afectados de **EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA**, como en los sujetos del grupo control se siguió la misma metodología de estudio.

En todos ellos se determinaron las siguientes sustancias:

#### A).- NEUROTRANSMISORES:

- \* Sangre: - Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa (DBH).  
- Octopamina.
  
- \* Orina: - Acido Vanilmandélico (AVM).  
- Acido Homovanílico (AHV).  
- 5-Hidroxi-Indol-Acético (5OHIA).  
- Serotonina ó 5-Hidroxitriptamina (5HT).  
- Noradrenalina (NAD).  
- Adrenalina (AD).  
- Dopamina (DA).

B).- BIOQUIMICA GENERAL:

\* Bioquímica hepática: - Transaminasas.

\* Creatinina.

Igualmente a cada caso incluido a estudio se completaba el cuestionario que reproducimos en la tabla 4. En los sujetos del grupo CONTROL, se completaban los 6 primeros puntos, y en los casos de pacientes afectados de EPILEPSIA-AUSENCIA en su totalidad.

Es decir, se recogía una historia clínica en la que se anotan sexo, edad de inclusión a estudio, antecedentes obstétricos, y patología del periodo neonatal. El desarrollo psicomotor, hasta el comienzo de la enfermedad era igualmente recogido. Los antecedentes familiares en primer y segundo grado, de crisis convulsivas, así como los antecedentes personales de crisis convulsivas distintas a las ausencias (crisis termógenas, tónico-clónicas,...) eran recogidas.

La exploración física constaba de una exploración completa por aparatos, así como una exploración neurológica.

En los pacientes afectados de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA se anotaba el tipo (s) de AUSENCIAS presentado por cada paciente (simple o compleja), especificando el componente añadido a la pérdida de consciencia (motor, automatismos, componente vegetativo).

TABLA 4

1).	NOMBRE.....	Hª. Clínica.....	Sexo..
2).	ANTECEDENTES OBSTETRICOS:		
	Embarazo.....	Parto.....	
	Periodo Neonatal.....		
3).	DESARROLLO PSICOMOTOR: Normal..... Anormal.....		
4).	ANTECEDENTES FAMILIARES.....		
	.....		
	.....		
5).	ANTECEDENTES PERSONALES:		
	No antecedentes.....	Con Convulsiones Febriles.....	
	Otros.....		
6).	EXPLORACION FISICA GENERAL.....		
	.....		
	.....		
	.....		
	EXPLORACION NEUROLOGICA.....		
	.....		
	.....		
7).	COMIENZO DE LA EPILEPSIA-AUSENCIA (Edad).....		
8).	TIPO DE AUSENCIA: Simple..... Compleja.....		
	Comp.Motor.....	Comp.Automatismo.....	Comp.Vegetativo.....
9).	DETERMINACION DE NEUROTRANSMISORES.		
a)	Tratamiento Médico.....		
	Crisis: Si... No...	Tiempo desde última crisis(m).....	
	Tiempo evolución de la enfermedad (m).....		
b)	EEG..... Actividad Critica: SI... NO...		
	Actividad Inter crítica:		
	Actividad Fundamental: Normal.....	Enlentecida.....	
	Actividad Paroxística: Si.....	No.....	
	Activaciones: No.....	Si.....	Hiperventilación.....
	Estimulación Luminosa Intermitente..... Ambas.....		
c)	Niveles plasmáticos de Medicación Anticonvulsiva:		
	Terapéutico.....	Subterapéutico.....	Tóxico.....

Con respecto al momento de la determinación de los Neurotransmisores, era anotado específicamente el tratamiento realizado por el paciente en ese momento, la presencia o no de un control de las AUSENCIAS, el tiempo transcurrido desde las últimas crisis de ausencias, así como el tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad.

Se consideró que un paciente dado presentaba crisis en el momento de la determinación de los neurotransmisores, si había presentado ausencias en los 15 días previos a dicha determinación.

Durante los días en que se realizaba la dieta prescrita, fueron realizados electroencefalograma y niveles plasmáticos de la medicación antiepiléptica que recibían.

El electroencefalograma era realizado en vigilia, según técnica habitual. Se analizó detenidamente la presencia de actividad crítica espontánea (complejos punta-onda a 3 ciclos/segundo, bilateral, sincronas y difusas), así como la actividad intercrítica y la presencia de actividad electroclínica, mediante Estimulación Lumínica Intermitente, y/o Hiperventilación.

Los niveles plasmáticos se realizaron a las 3 horas de haber ingerido la medicación anticonvulsiva (Acido Valproico, Etosuximida, Fenobarbital).

El procedimiento seguido para la recogida de muestras fué el siguiente: En los sujetos del GRUPO CONTROL de la Consulta de Cirugía, en los días previos a la intervención, y dentro de la sistemática habitual de analítica preoperatoria, se les pedía a los padres

oralmente su colaboración para participar en el estudio, previa descripción detallada de éste, siguiendo las normas internacionales de investigación biomédica con sujetos humanos de la Declaración de Helsinki, Tokio y Venecia<sup>4</sup>.

Previa aceptación ante testigos, se les facilitaba por escrito una dieta a seguir y normas de conducta, aclarándoles cualquier posible duda al respecto. Se les llamaba especialmente la atención sobre la importancia de la realización de una dieta correcta, y en la inutilidad del estudio y de las molestias innecesarias que pudiese ocasionarles.

En los sujetos del GRUPO CONTROL de la Consulta Externa de Endocrinología, así como en los pacientes del GRUPO 2 se procedió de igual manera, dentro de los controles habituales a que se sometían por su enfermedad.

Antes de la extracción sanguínea se les volvía a interrogar sobre el exacto cumplimiento de las normas prescritas, haciéndoles notar nuevamente la inutilidad de la extracción si ésta no se había realizado. Los casos en los que existió transgresiones dietéticas o recogidas incompletas se rechazaron en ese momento, ocurriendo esta circunstancia en 5 casos, que no están incluidos en este estudio.

**1).-NORMAS DIETÉTICAS Y FORMA DE VIDA** exigidas a todos los sujetos objeto de estudio:

\* Durante los 2 días previos a la recogida de la orina de 24 horas, así como durante el día de la misma:



- 1.- Seguían su vida habitual en domicilio, evitando los EJERCICIOS FISICOS muy intensos, así como las situaciones de especial STRESS.
- 2.- Se les indicaba que evitasen la ingesta de los siguientes MEDICAMENTOS:
  - 2.a.-  $\alpha$ -metil-dopa y derivados, reserpina, regitina, guanetidina, I.M.A.O.,... y todas aquellas sustancias de acción hipertensora, hipotensoras, vasoconstrictoras, o vasodilatadoras, ya que estas sustancias influyen bien en el metabolismo, o bien sobre el mecanismo de acción de las catecolaminas.
  - 2.b.- Tranquilizantes y sustancias afines, por las mismas razones que las expuestas en el apartado anterior 2.a
  - 2.c.- Las tetraciclinas y neomicina, por su acción destructiva sobre la flora intestinal, que en condiciones normales produce la decarboxilación de la tirosina dietética a tiramina a nivel intestinal, absorbiéndose en intestino grueso y posteriormente oxidada a ácido p-hidroxi-fenil-acético. Si se bloquea esta reacción este ácido se encuentra disminuído, y como consecuencia el AHV.
  - 2.d.- Los salicilatos en general, y el ácido acetil-salicílico, en particular, al interferir con la determinación de AVM y AHV.
  - 2.e.- Vitamina C, al actuar como cofactor en la síntesis de catecolaminas.

En concreto, los sujetos de los GRUPOS 1 y 2 incluidos en el estudio no tomaron ninguna medicación, salvo la habitual para el tratamiento de su enfermedad: ácido valproico, etosuximida y fenobarbital.

### 3.- ALIMENTOS PROHIBIDOS:

3.a.- Los plátanos. Este fruto contiene una enzima similar a la dopamin- $\beta$ -hidroxilasa, lo que daría lugar a una mezcla racémica.

3.b.- Los frutos cítricos. Contienen grandes cantidades de Vitamina C, que juega papel transcendente en la síntesis de catecolaminas.

3.c.- Café y té, por su alto contenido en cafeína y teína, respectivamente, y conocidos efectos excitantes.

3.d.- Vainilla y chocolate. Estas sustancias poseen un núcleo estructural similar al de los metabolitos principales de las catecolaminas, por lo que su presencia pudiera interferir los resultados finales. Se les advirtió a los padres que la vainilla estaba presente en muchos productos habituales de la alimentación infantil como batidos, flanes, natillas, y en general en los productos de bollería y pastelería.

## 2).-RECOGIDA DE LA ORINA

Transcurridos dos días con el anterior régimen de vida y dietético, al tercero, se comenzó la recogida de orina de 24 horas, continuando igual. Se desechó la primera micción de la mañana del tercer día (todos los niños tenían control de esfínteres), introduciendo toda la orina emitida hasta la primera del cuarto día incluida, en un frasco de vidrio topacio, de 1 litro de capacidad, al que previamente se le habían añadido 10 cc. de ácido clorhídrico al 37<sup>o</sup>/<sub>100</sub>. Esta sustancia es necesaria, debido a la facilidad para la oxidación de los grupos fenólicos presentes en la estructura de las catecolaminas en medio alcalino.

La orina era conservada a 4° C, en refrigerador durante todo el día, hasta su llegada al laboratorio. Una vez en éste se procedía a la medición de la diuresis total en 24 horas, y separación de 100 cc. de orina, que era almacenada a 4° C en refrigerador, hasta su procesamiento analítico, que siempre era antes de pasados 7 días de comenzar la recogida.

En las muestras de orina se determinó creatinina, desechándose aquellas que tenían una creatinuria inferior a 8 mgr/kg de peso/día, ya que en estos casos se consideraba que la recogida había sido incompleta, a pesar de lo referido por los padres. Esta circunstancia se dió en tres casos, que tampoco se incluyen en este estudio.

### 3) .-RECOGIDA MUESTRA DE SANGRE

Las muestras sanguíneas para la determinación de DBH y la octopamina séricas fueron

recogidas al 4° día, al finalizar la recogida de orina de 24 horas. Fueron obtenidas por punción venosa en el antebrazo entre las 8 horas y 10 ½ horas de la mañana.

Se extrajeron un total de 7 cc. De ellos 4 cc. se introdujeron en un tubo de centrifuga cónico de 10 cc, dejándose coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos.

A continuación se centrifugó a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos. El suero obtenido se trasvasó, mediante una pipeta "Pasteur" a un tubo criopático de plástico de 3 cc. de capacidad, guardándose en un congelador a -20° C hasta el momento de la determinación.

Los 3 cc. restantes se emplearon para la determinación de Transaminasas hepáticas (Glutaminoxalacética y Glutamicopirúvica), que se realizó en todos los sujetos incluidos en el estudio, a fin de descartar patología hepática aguda subyacente que pudiera afectar la degradación de las catecolaminas.

A las muestras de cada paciente se les asignaba un número de orden, independiente del grupo al que pertenecían, desconociéndose en todo momento durante las determinaciones analíticas y hasta el final de todas ellas si correspondían a un sujeto sano, o bien a un paciente del grupo 2.

A todos los pacientes se les requirió su colaboración para repetir el estudio (Neurotransmisores, Electroencefalograma, pruebas hepáticas, y Niveles Plasmáticos) al año, con la finalidad de averiguar si al cambiar en un mismo paciente sus

circunstancias (presencia de crisis, posibles cambios de medicación, tiempo de evolución, etc.), variaban sus niveles de Neurotransmisores. Por diversas circunstancias, ésto último sólo pudo ser factible en 15 pacientes.

METODO

## METODO

### 1.- DETERMINACIONES BIOQUIMICAS.

Han sido realizadas en el Servicio de Bioquímica Clínica del Centro de Diagnóstico y Tratamiento de la Ciudad Sanitaria "VIRGEN DEL ROCIO" de SEVILLA, por los Dres. JMENEZ Y VAQUERO. Las metodologías empleadas en cada caso han sido las siguientes:

- 1.1.- Creatinina Urinaria: fué determinada siguiendo el método de WAHLEFELD y cols.<sup>73</sup>, utilizando un analizador BECKMANN CREATININA ANALYZER 2.
- 1.2.- Niveles plasmáticos de Medicación Antiepiléptica (Acido Valpropico, Etosuximida y Fenobarbital). Se determinaron por Enzimoimmunoanálisis Homogéneo (E.M.I.T.)<sup>74</sup>, de la casa comercial SYVA, utilizando un FLUORIMETRO AUTOMATIC ADVANCED.
- 1.3.- TRANSAMINASAS; Se determinaron siguiendo las recomendaciones de la I.F.C.C., trabajando a 37°C, efectuándose la medición en un analizador HITACHI 737.

### 2.- DETERMINACION DE METABOLITOS DE LAS CATECOLAMINAS. ACIDO HOMOVANILICO Y ACIDO VANILMANDELICO.

Se realiza por el método de cromatografía sobre papel, basada en la técnica de AMSTRONG y McMILLAN<sup>74</sup> y modificada por los Dres VAQUERO y JIMENEZ<sup>75</sup>.

Este método consta de las siguientes fases:

2.1.- Extracción: Se toman 10 cc. de orina que se filtran y a continuación se mezclan con 20 cc. de ACETATO DE ETILO (en lugar de CLOROFORMO como se hace en la técnica original), poniéndose dicha mezcla en un agitador rotario (MULTI-PURPOSE ROTATOR, modelo 150 S.IINC) durante 15 minutos. Una vez en reposo y separadas las dos fases, el ACETATO DE ETILO se retira y se deposita en un matraz en forma de corazón.

Se repite una nueva extracción con la misma cantidad de ACETATO DE ETILO, y procediéndose de igual forma. Una vez separadas las dos fases, la orgánica se deposita en el mismo matraz anteriormente citado. Éste se coloca en un Evaporador Rotatorio con vacío, tras lo cual se consigue un extracto seco, que a continuación es diluido con 0.5 cc. de METANOL. Con esto conseguimos la siguiente correspondencia:

0.05 cc. extracto diluido = 1 cc. de orina

2.2.- Desarrollo Cromatográfico Monodimensional: Es realizado sobre PAPEL ARCHES 304, o bien PAPEL WHATMAN N°4.

Con una pipeta adecuada se colocan 0.05 cc. del extracto anterior diluido, introduciéndose a continuación el papel en la cuba cromatográfica, realizándose el recorrido por espacio de 24 horas, en forma descendente.



La cuba cromatográfica ha de estar saturada con el mismo solvente del desarrollo, que es ISOPROPANOL SIGMA<sup>®</sup>, AMONIACO al 25% y AGUA DESTILADA en proporciones de 8:1:1. Esta mezcla debe prepararse 1 hora antes de su uso, a fin que la cuba cromatográfica se sature. Una vez empleada ha de desecharse necesariamente.

Junto a las muestras anteriores se colocan patrones que contienen en 0.05 cc. de solución 5 gammas de AVM + 5 gammas de AHV. En otra tira se colocan 0.10 cc. del mismo patrón (conteniendo entonces 10 gammas de AVM + 10 gammas de AHV). Para ello dispondremos de un patrón conjunto de AHV y AVM preparado de la siguiente manera:

- \* 10 mgr de AVM.
- \* 10 mg de AHV.
- \* ClH 0.01 N, cps 100 cc.

Este patrón se guarda en frasco de cristal topacio, en nevera, teniendo una caducidad de 15 días.

2.3.- Visualización de las manchas : Pasadas 24 horas, se sacan las tiras de la cuba cromatográfica, se secan y se pulverizan con un DIAZO de P-NITROANILINA, compuesto de la siguiente forma:

-Reactivo 1: 200 mg de P-NITROANILINA (MERCK<sup>®</sup>) en 2 cc. de ClH concentrado. Se disuelve y se lleva hasta 100 cc. con agua destilada. Se almacena en refrigerador durante 24 horas y se filtra en frío.

-Reactivo 2: 200 mg de NITRITO SODICO (MERCK<sup>®</sup>)  
diluídos en 100 cc. de agua destilada.

-Reactivo 3: 10 g de CARBONATO POTASICO  
disueltos hasta 100 cc. con agua destilada.

La mezcla de Reactivos ha de hacerse  
en la siguiente proporción:

-R.1: dos partes.

-R.2: una parte.

-R.3: 1.6 partes.

Una vez realizada la mezcla, ésta se  
debe utilizar antes de 1 minuto. Por el  
contrario los reactivos permanecen estables  
durante 30 días en refrigerador.

Las manchas aparecen en distintos  
colores y con un orden determinado. A veces  
las sustancias reveladas se superponen en una  
sola mancha, para lo cuál es necesario entonces  
el empleo de la Cromatografía Bidimensional.

Las superposiciones posibles han sido  
estudiadas en nuestro laboratorio<sup>52</sup> y pueden  
resumirse de la siguiente manera:

a.- Ac. Vanillínico (color violeta)

-Ac. p-Cumarínico (color púrpura)

-Ac. p-OH-Benzoico (color rojo)

b.- Ac. Vanilmandélico (color violeta)

-Ac. Vanil-Láctico (color azul gris)

-Ac. p-OH-Mandélico (color púrpura)

c.- Ac. P-OH-Fenil-Acético (color púrpura)

-Ac. P-OH-Fenil-Láctico (púrpura)

- d.- Ac. O-OH-Fenil-Acético (color púrpura)  
-Ac. O-OH-Fenil-Láctico (púrpura)
- e.- Ac. Homovanílico (color azul-gris)
- f.- Ac. 5-OH-Indol-Acético (color salmón)

2.4.- Dosificación cuantitativa: Empleamos el método de elución de las manchas. Para ello después de reveladas las manchas, se recortan en el papel, troceándolas en pequeños cuadraditos, y diluyéndolas en tubos de ensayo con 2.5 cc de una mezcla de METANOL y CARBONATO POTASICO al 2% en igual volumen.

Pasados 30 minutos, se centrifugan y el sobrenadante se lee frente a un blanco realizado con un trozo de papel sin mancha y diluido con los mismos reactivos que el problema. Las longitudes de onda empleadas para la medición de AHV y AVM son de 560 nm. Los valores se expresan en gammas/mg de creatinina urinaria.

### 3.- DETERMINACION DE LAS CATECOLOMINAS LIBRES: ADRENALINA Y NORADRENALINA.

La Adrenalina y la Noradrenalina se cuantificaron según el método original de LUND<sup>77</sup>, modificado por ANTON y SAYRE<sup>78</sup>, y a su vez modificado por nosotros<sup>79</sup>.

El método consta de varias fases:

#### 3.1.- Aislamiento de las sustancias en la orina:

Para ello se emplea una resina intercambiadora

de iones que con grupos activos carboxílicos ácido (-COO-), con un soporte formado por un polímero acrílico, con un número de mallas comprendido entre 200 - 400 (BIO-RAD 70R), que permiten realizar análisis en un intervalo de 100°C.

Previamente hay que proceder a los siguientes pasos:

3.1.1.- Activación de la resina:

- a.- Lavado con agua destilada hasta obtener un sobrenadante claro.
- b.- Posteriormente se cubre la resina con agua destilada llevándose a pH= 6.5 con ACIDO ACÉTICO 1N.

3.1.2.- Preparación de la columna: En una jeringuilla de plástico desechable de 2 cc. colocamos en un extremo algodón de vidrio, o bien un círculo de papel de filtro recortado. La resina se coloca en el interior hasta un volumen de 1.5 cc.. A continuación se añade TAMPON FOSFATO a pH= 6.5, tapando la columna en su parte superior con un tapón de goma virgen, y en su parte inferior con un cono de plástico de aguja desechable a la que se le ha retirado la parte metálica y se le ha cerrado el orificio resultante por exposición a llama.

3.1.3.- Reactivos a utilizar:

- 1.- Agua Destilada a pH= 6.5 - 7.
- 2.- Acido Bórico al 4%. Debe llevarse a pH= 2, añadiendo ClH 1N (aproximadamente 100 cc. de Acido Bórico y 1 cc de ClH 1N).
- 3.- Hidróxido Sódico 0.05N.

4.- EDTA Disódico 0.0110 g<sup>m</sup>/cc.

5.- Tampón Fosfato pH= 6.5.

3.1.4.- Metodica:

3.1.4.a.- Se filtra una parte alícuota de orina, recogién dose 5 cc. de ella que se colocan en un vaso de precipitado, en el que se introducen los electrodos de un pH-metro, añadiendo 14 cc. de la solución 4. A continuación añadiendo gota a gota la solución 3 se lleva todo a pH= 6.5, momento en el que se procede al aislamiento cromatográfico.

A la columna colocada en una gradilla con un recipiente en su parte inferior, se le pincha la jeringa receptora. Se lava con Tampón Fosfato pH= 6.5, y luego se vierte la orina ya preparada anteriormente. A continuación se quita el tapón inferior de la columna, dejando así penetrar la orina. El ritmo de paso ideal es de 1 cc/minuto. Pudiera ocurrir que la columna contuviera aire y no penetrara la orina; en este caso hay que pinchar el tapón con una aguja hasta que el aire sea eliminado.

3.1.4.b.- Después de pasar la orina, la columna se lava con 20 cc. de agua destilada a pH= 6.5 - 7.

3.1.4.c.- A continuación se introduce la columna en un tubo de ensayo y se hace pasar a través de ella 7.5 cc. de Acido Bórico al 4% pH= 2, que eluye las catecolaminas.

3.1.5.- Patrones: Al mismo tiempo que los problemas se procesan cuatro Patrones Internos que se obtienen de una solución de Adrenalina y otra de Noradrenalina, ambas de 200 gammas %, con las siguientes características:

3.1.5.a.- ADRENALINA:

\* Patrón de 18 gammas%: 0.45 cc. de la solución de 200 gammas % más 5 cc. de suero fisiológico a pH=2.

\* Patrón de 36 gammas%: 0.90 cc. de la solución de 200 gammas% más 5 cc. de suero fisiológico a pH= 2.

3.1.5.b.- NORADRENALINA:

\* Patrón de 18 gammas %: 0.45 cc. de la solución de 200 gammas, más 5 cc. de suero fisiológico a pH= 2.

\* Patrón de 36 gammas%: 0.90 cc. de la solución de 200 gammas % más 5 cc. de suero fisiológico a pH= 2.

A todos ellos se les añade 14 cc. de EDTA al 0.110 g/l al que se lleva a pH= 6.5, para posteriormente procesarlos en la misma forma que los problemas para el aislamiento cromatográfico.

3.2.- Fase de Medida Fluorimétrica:

3.2.1.- Fundamento de la valoración de Adrenalina y Noradrenalina: La adrenalina y la Noradrenalina

### 3.2.- Fase de Medida Fluorimétrica:

#### 3.2.1.- Fundamento de la valoración de Adrenalina y Noradrenalina: La adrenalina y la Noradrenalina

tras cromatografía en columna de resina intercambiadora de iones y eluidas en medio ácido a pH=2, se someten en un medio Tampón Fosfato pH= 6.5 a la acción oxidativa del FERRICIANURO POTASICO, que origina respectivamente ADRENOCROMO y NORADRENOCROMO. Estas sustancias en solución alcalina forman las llamadas ADRENOLUTINA y NORADRENOLUTINA, que son compuestos fluorescentes. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la concentración de estas sustancias; pudiéndose diferenciar realizando lecturas a dos pares de longitudes de onda distintas.

La medida fluorimétrica se realiza en un espectrofluorímetro PERKIN-ELMER modelo MPF 43-A, con unidad amplificadora-reductora de señales, utilizando unas longitudes de ondas de excitación de 405, y de análisis 495 para el filtro primario; y de 436 de excitación y 520 de análisis para el filtro secundario.

#### 3.2.2.- Reactivos:

- 1.- ASCORBATO ALCALINO; se disuelven 0.5 g de ACIDO ASCORBICO en 25 cc de agua destilada. Se mezcla posteriormente la solución con HIDROXIDO SODICO 5N, en proporción de 2 cc. de Acido Ascórbico por cada 9 cc. de Hidróxido Sódico 5N.

2.- TAMPON-FOSFATO a pH= 6.5 de gran fuerza iónica, preparado de la siguiente forma:

$\text{PO}_4\text{HNa}_2$	. 12 $\text{H}_2\text{O}$	.....	60.8 g.
$\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$	.....		48.9 g
$\text{H}_2\text{O}$	c.s.p.	.....	1000 cc.

3.- SULFATO DE ZINC 0.25%.

4.- Solución de FERRICIANURO POTASICO al 0.25%.

3.3.- Metódica: Se toman 2 tubos de ensayo por cada muestra rotulada como "blanco" y "problema" respectivamente.

3.3.1.- Blancos:

- \* Del eluido de Acido Bórico se toman 1.75 cc. y se le añade 1 cc. del reactivo 2.
- \* Se añade a continuación 0.5 cc. de Ascorbato Alcalino (reactivo 1), a cada tubo.
- \* Finalmente añadir 0.1 cc. del Reactivo 3, más 0.1 cc. del Reactivo 4.

3.3.2.- Problemas:

- \* Del eluido de Acido Bórico se toman 1.75 cc. y se vierten en un tubo de ensayo, añadiéndosele 1 cc. de Tampón Fosfato (Reactivo 2).
- \* Agregar a cada tubo 0.1 cc. del Reactivo 3, añadiendo a un Tiempo 0 en cada tubo 0.1 cc. del Reactivo 4, agitando a continuación.
- \* Exactamente a los 2 minutos de haber añadido el Reactivo 4 agregar a cada tubo 0.5 cc. de Ascorbato Alcalino (Reactivo 1).



3.3.3.- Patrones: Se rotulan sendos tubos como "blanco" y "problema". Se preparan 4 patrones de la forma siguiente:

3.3.3.a.- ADRENALINA:

\* Patrón de 18 gammas: 0.45 cc. de la solución de 200 gammas% más 7.05 cc. de Acido Bórico al 4% a pH= 2.

\* Patrón de 36 gammas: 0.90 cc. de la solución de 200 gammas% más 6.60 cc. de Acido Bórico al 4% a pH= 2.

3.3.3.b.- NORADRENALINA: Se preparan patrones de 18 y 36 gammas, procediendo de igual forma que para la Adrenalina.

3.4.- Medida fluorimétrica diferencial entre Adrenalina y Noradrenalina:

\* Se utilizan los patrones siguientes:

- Adrenalina: 18 gammas.

36 gammas.

- Noradrenalina: 18 gammas.

36 gammas.

\* Se emplean dos pares de filtros:

-filtro primario: 405 nm de excitación y 495 nm de análisis.

-filtro secundario: 436 mn de excitación y 520 mn de análisis.

\* Se emplean las siguiente fórmulas:

$$\text{Adrenalina} = \frac{n_1 \times U_2 - n_2 \times U_1}{a_2 \times n_1 - a_1 \times n_2}$$

$$\text{Noradrenalina} = \frac{a_2 \times U_1 - a_1 \times U_2}{a_2 \times n_1 - a_1 \times n_2}$$

en donde:

$n_1$  = Fluorescencia que corresponde a 1 gamma de noradrenalina en el par de filtro n°1. Se calcula según la fórmula siguiente:

$$n_1 = \frac{\frac{E_1}{18} + \frac{F_1}{36}}{2}$$

$E_1$  = Fluorescencia verdadera del patrón de 18 gammas % de Noradrenalina.

$F_1$  = Fluorescencia verdadera del patrón de 36 gammas % de Noradrenalina.

$n_2$  = Lo mismo que lo anteriormente expuesto pero leído en el par de filtros secundarios ( $E_2$  y  $F_2$ )

$a_1$  = Fluorescencia que corresponde a 1 gamma de Adrenalina en el par de filtros primarios. Se calcula según la fórmula siguiente:

$$a_1 = \frac{\frac{G_1}{18} + \frac{H_1}{36}}{2}$$

$G_1$  = Fluorescencia verdadera del patrón de 18 gammas% de Adrenalina.

$H_1$  = Fluorescencia verdadera del patrón de 36 gammas% de Adrenalina.

$a_2$  = Lo mismo que lo anteriormente expuesto pero leído en el par de filtros secundarios ( $G_2$  y  $H_2$ ).

$U_1$  = Fluorescencia verdadera del problema en el par de filtros primarios.

$U_2$  = Fluorescencia verdadera del problema en el par de filtros secundarios.

Habitualmente los resultados se expresan en gammas/mg de creatinina, para lo que previamente calculamos la concentración de Creatinina de cada orina (en mg %). A continuación, dividiendo gammas% de catecolaminas por los mg de Creatinina obtenemos:

gammas de catecolaminas/mg de creatinina

#### 4.- DETERMINACION DE DOPAMINA:

Empleamos el método de ANTON y

SAYRE<sup>®</sup> , modificado por los Dres. VAQUERO y JIMENEZ<sup>®</sup>. El método consta de las siguientes fases.

4.1.- Aislamiento Cromatográfico. Se realiza de forma similar a como se ha procedido con la Adrenalina y Noradrenalina.

4.1.1.- Patrones:

4.1.1.a.- Patrón de Dopamina de 18 gammas %:

Se toman 0.45 cc. de una solución de Dopamina de 200 gammas %, y se le añaden 5. cc de Suero Fisiológico a pH= 2.

4.1.1.b.- Patrón de Dopamina de 54 gammas %:

Se toman 1.35 cc. de una solución de Dopamina de 200 gammas % y se le añaden 5 cc. de Suero Salino Fisiológico a pH= 2.

La solución madre (100 gammas/cc.) de CLORHIDRATO DE DOPAMINA, la obtenemos a partir de APRICAL-DOPAMINA-SIMES<sup>®</sup>. Para ello tomamos 2.47 cc. de una ampolla y completamos hasta 100 cc. con ACIDO PERCLORICO 0.01 N.

La solución de trabajo (200 gammas %) la obtenemos a partir de la anterior, tomando 1 cc. y completando hasta 50 cc. con ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N.

4.2.- Valoración de la DOPAMINA:

4.2.1.- Fundamento: La Dopamina tras cromatografía en columna de resina intercambiadora de iones y

sometida a la acción del TAMPON ETANOL-FOSFATO a pH= 7, para que en este medio sea oxidada en presencia de PERYODATO SODICO y estabilizada por la acción reductora del METABISULFITO SODICO en medio alcalino. De esta forma se obtiene DOPACROMO FLUORESCENTE, que es medido, despues de la adición al medio de ACIDO CLORHIDRICO 5 N., con lo que se obtiene la acidificación del medio, circunstancia en la que la Dopamina conserva toda su fluorescencia, y la DOPA queda inhibida a un 20 % aproximadamente.

#### 4.2.2.- Reactivos:

1.- Tampon Fosfato a pH= 7, 0.5 M. : Disolver 6.8 gr. de  $PO_4H_2K$  en 50 cc. de agua destilada. Ajustar a pH= 7 con Hidróxido Sódico 1 N. Completar hasta 100 cc. con agua destilada.

2.- Etanol al 70 %.

3.- Metaperyodato Sódico 500 mg %.

4.- Sulfito alcalino:

a) Metabisulfito Sódico: tomar 1.5 g y disolver hasta llevar a 5 cc. con Agua destilada.

b) Hidróxido Sódico 5 N.

Al Metabisulfito preparado añadir 45 cc. de la solución de Hidroxido Sódico 5 N. Este reactivo es inestable, debiéndose utilizar antes de 1 hora.

5.- Buffer Citrato 0.5 M, a pH= 4: Disolver 10.5 g de ACIDO CITRICO en 50 cc. de Agua

5.- Buffer Citrato 0.5 M, a pH= 4: Disolver 10.5 g de ACIDO CITRICO en 50 cc. de agua destilada. Ajustar a pH= 4 añadiendo Hidróxido Sódico 5 N. Completar con agua destilada hasta 100 cc.

6.- Acido Fosfórico 2.55 M. : Tomar 17.19 cc.de ACIDO FOSFORICO al 85 % (MERCK<sup>®</sup>) y completar hasta 100 cc. con agua destilada.

7.- Acido Clorhídrico 5 N. : Tomar 41.39 cc. de ACIDO CLORHIDRICO puro y completar hasta 100 cc. con agua destilada.

#### 4.3.- Metódica:

Tomar dos tubos para cada muestra y rotularlos como "blanco" y "problema" respectivamente.

##### 4.3.1.- Blancos:

- Del eluido de Ac. Bórico añadir a cada tubo 1 cc. agregar asimismo 0.05 cc. del Reactivo 2, y 0.5 cc del Reactivo 1. Mezclar.
- Añadir a continuación 1 cc. del Reactivo 4, mezclar y agregar 1.0 cc. del Reactivo 3.  
Mezclar.
- Lo antes posible y de forma sucesiva añadir:
  - 0.5 cc. del Reactivo 5. Mezclar.
  - 1 cc. del Reactivo 6. Mezclar.
  - 1.5 cc. del Reactivo 7. Mezclar.

#### 4.3.2.- Problemas:

- Añadir a cada tubo 1 cc. del eluido de Ac.Bórico, y agregar así mismo 0.05 cc del Reactivo 2 ; y 0.5 cc. del Reactivo 1. Mezclar.
- Añadir a continuación 0.1 cc. del Reactivo 3 y al minuto exáctamente agregar 1 cc del Reactivo 4, no olvidando mezclar bien tras la adición de cada reactivo.
- Después y de forma sucesiva ir añadiendo:
  - 0.5 cc. del Reactivo 5. Mezclar.
  - 1 cc del Reactivo 6. Mezclar.
  - 1.5 cc. del Reactivo 7. Mezclar.

#### 4.3.3.- Patrones:

Se procede de igual manera que con las anteriores, rotulando sendos tubos como "blanco" y "problema".

-Patrones Puros: Se preparan dos patrones de la siguiente forma:

\* Patrón de Dopamina de 18 gammas%:

0.45 cc. de una solución de Dopamina de 200 gammas % y 7.05 cc. de Ac. Bórico al 4%, a pH= 2.

\* Patrón de Dopamina de 54 gammas %:

1.35 cc. de una solución de Dopamina de 200 gammas %, más 6.15 cc. de Ac. Bórico al 4%, a pH= 2.

Rotular dos tubos por cada patrón como "blanco" y "problema", aplicando la misma metódica.

#### 4.4.- Medida fluorimétrica de la Dopamina:

La lectura fluorimétrica deberá hacerse antes de transcurridos 20 minutos.

- 4.4.1.- Filtros: - 325 nm de excitación.  
- 405 nm de análisis.

#### 4.4.2.- Cálculos:

$$F = \frac{\frac{P_{18} - PB}{18} + \frac{P_{54} - PB}{54}}{12}$$

$$\frac{P}{F} = \text{gammas\%}$$

$$\text{gammas Dopamina/mg Creatinina} = \frac{\text{gammas \%}}{\text{mg Creatinina}}$$

En donde:

PB: Blanco patrón

P<sub>18</sub>: Patrón de 18 gammas %.

P<sub>54</sub>: Patrón de 54 gammas %.

P : Orina

F : Factor correspondiente a 1 gamma de Dopamina %



## 5.- DETERMINACION DE SEROTONINA:

Utilizamos el método de UDENFRIENDS y cols.<sup>199</sup> modificado por los Dres. VAQUERO Y JIMENEZ<sup>20</sup>.

### 5.1.- Aislamientos Cromatográficos:

#### 5.1.1.- Reactivos:

- 1.- Acido Clorhídrico 0.1 N.
- 2.- Agua Destilada.

#### 5.1.2.- Preparación del gel:

Para el aislamiento cromatográfico de la Serotonina, utilizamos un proceso de filtración en gel del tipo SEPHADEX G-15. La preparación del gel se realiza mediante la hidratación de éste durante un mínimo de 24 horas, en la proporción de 3 cc. de agua destilada, por cada gramo de SEPHADEX.

#### 5.1.3.- Preparación de la columna:

Utilizamos unas columnas de 4.5 cc de capacidad, que se rellenan con 2.5 cc. del gel ya preparado.

#### 5.1.4.- Metodica:

- Se lava la columna con 2 cc, del Reactivo 1.
- Pasar 2 cc de la orina problema, y dejar que gotee.

- Agregar 4 cc. del Reactivo 1 y recoger el eluido.
- Agregar otros 4 cc. del Reactivo 1, y volver a recoger el eluido.

#### 5.1.5.- Patrones:

A partir de una solución madre de Sulfato de Creatinina-Serotonina (11,46 mg en 50 cc de agua destilada) con una equivalencia de 10 mg % de Serotonina, se toma 1 cc. y se completa hasta 10 cc. con agua destilada para obtener un patrón de trabajo de 10 mg  $\frac{mg}{cc}$ .

Tomamos 2 cc del patrón de trabajo y se procesan del mismo modo que los problemas.

#### 5.2.- Valoración de la SEROTONINA:

##### 5.2.1.- Fundamento:

La Serotonina a su paso por la columna, es retenida en el gel y posteriormente eluida por la adición de un reactivo ácido (ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N). Junto a la Serotonina se eluye también el 5-HIDROXI-TRIPTOFANO.

La Serotonina eluida reacciona con el  $\alpha$ -NITROSO- $\beta$ -NAFTOL, en presencia de ACIDO NITROSO, dando lugar a un compuesto de coloración violeta que se mide a 540 nm.

Como la concentración de 5-HIDROXI-TRIPTOFANO es insignificante en relación con la de la Serotonina, consideramos que práctica-

mente no existe error en la cuantificación de ésta.

#### 5.2.2.- Reactivos:

- 1.- Acido Nitroso: se mezcla 1 cc, de NITRITO SODICO (500 mg %) con 10 cc. de ACIDO SULFURICO 2 N. Este reactivo debe utilizarse inmediatamente despues de su preparación.
- 2.-  $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -Naftol 100 mg % en Etanol absoluto.
- 3.- Cloroformo, Acetato de Etilo o Dicloroetileno (cualquiera de ellos indistintamente).

#### 5.2.3.- Patrones Puros:

De la Solución Patrón de Trabajo (10 mg<sup>o</sup>/100) preparamos por dilución al 1/2 una solución de 5 mg<sup>o</sup>/100, que constituye la solución para el Patrón Puro de Trabajo.

#### 5.2.4.- Metodica:

- 1.- Rotular 4 tubos como "problema", "patrón interno", "patrón puro" y "blanco", y procesarlos como se indica en la tabla de la página siguiente (tabla 5).

TABLA 5

	Probl.1	Probl.2	Patr.puro	Blanco
Eluido 1	2 cc.	-----	-----	-----
Eluido 2	-----	2 cc.	-----	-----
Patr.puro	-----	-----	1 cc.	-----
ClH 0.1 N	-----	-----	1 cc.	2 cc.

2.- A todos los tubos se les agrega, y en el orden en que se mencionan:

- $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -Naftol: 1 cc.
- Acido Sulfúrico 2 N: 1 cc.
- Nitrito Sódico 500 mg % : 1 gota.

3.- Con los Patrones Internos se procede de igual manera, a fin de poder calcular la recuperación.

4.- Todos los tubos se agitan y se dejan en reposo durante 10 minutos.

5.- A continuación a todos los tubos se les añade 3 cc. de Cloroformo o bien Dicloro-etileno, agitando posteriormente vigorosamente durante al menos 30 segundos.

6.- Se centrifuga a 3.00 r.p.m. durante 2 - 3 minutos.

7.- Se aspira el sobrenadante, y se procede a leerlo a 540 nm frente a "blanco".

## 5.2.5.- Cálculos:

$$\text{Serotonina mg \%} = 5 \times \frac{\text{Do Eluato 1} + \text{Do Eluato 2}}{\text{Do P.Intr.1} + \text{Do P.Intr.2}}$$

También se pueden expresar los resultados en Gammas/mg de Creatinina, aplicando la fórmula:

$$\text{S. gammas/mg Creatinina} = \frac{\text{mg } \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}} \times 100 \text{ Serot.}}{\text{mg \% Creatinina}}$$

## 6.- DETERMINACION DE ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO:

6.1.- Aislamiento Cromatográfico:

El proceso de extracción es igual al empleado en la obtención de los metabolitos de las catecolaminas<sup>22, 74</sup>.

La única diferencia existente, radica en la preparación de los Patrones Internos, que se realizan de la siguiente forma:

## 6.1.1.- Patrones:

A partir de una solución de 120 mg % de ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACÉTICO en ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N, preparamos una solución de trabajo de 12 mg % en ACIDO CLORHIDRICO

0.01 N. Esta solución caduca a los 15 días.

- 1).- Patrón de 12 mg  $\mu$ / $_{100}$ : se toman 5 cc. de Solución Salina Fisiológica a pH= 2, y se le añade 1 cc. de la solución de trabajo.
- 2).- Patrón de 6 mg  $\mu$ / $_{100}$ : se toman 5 cc. de Solución Salina Fisiológica a pH= 2, y se le añade 0.5 cc. de la Solución de Trabajo.

## 6.2.- Valoración del 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO:

### 6.2.1.- Fundamento:

El Acido 5-Hidroxi-Indol-Acético reacciona con el ACIDO NITROSO, formando un compuesto "DIAZO", el cuál por combinación con el  $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -Naftol forma un compuesto "AZOE" de coloración violeta que se pone de manifiesto mediante la extracción con ACETATO DE ETILO.

### 6.2.2.- Reactivos:

- 1).- Acido Nitroso: Mezclar 1 cc. de Nitrito Sódico (500 mg %) con 10 cc. de ACIDO SULFURICO 2N. Este reactivo debe utilizarse inmediatamente después de su preparación.
- 2).-  $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -Naftol; 100 mg % en etanol absoluto.

3).- Tampón Fosfato a pH=7, 0.1 M., de fuerza iónica débil.

4).- Acetato de Etilo, Cloroformo o Dicloroetileno (de manera indistinta).

#### 6.2.3.- Patrones Puros:

1). Patrón de 12 mg  $\mu$ / $\mu\mu$ : 0.1 cc. de la Solución de Trabajo (12 mg %) equivalen a una concentración de 12 mg  $\mu$ / $\mu\mu$ .

2). Patrón de 6 mg  $\mu$ / $\mu\mu$ : 0.05 cc. de la Solución de Trabajo (12 mg %) equivalen a 6 mg  $\mu$ / $\mu\mu$ .

#### 6.2.4.- Metódica:

1).- Rotular 6 tubos de ensayo y procesarlos como se indica en la tabla 6.

	Probl.	P.Int6	PInt12	Puro 6	Puro12	Blanco
Extract.	0.05	--	--	--	--	--
P.Int. 6	--	0.05	--	--	--	--
P.Int.12	--	--	0.05	--	--	--
P.Puro 6	--	--	--	0.05	--	--
P.Puro12	--	--	--	--	0.10	--
Metonol	--	--	--	--	--	0.05

TABLA 6

- 2).- Añadir a todos los tubos 2 cc. del Reactivo 3 y mezclar.
- 3).- Añadir a todos los tubos 0.5 cc. del Reactivo 2 y mezclar.
- 4).- Añadir 1 cc. del reactivo 1, a todos los tubos y mezclar.
- 5).- Incubar en "Baño María" a 37°C durante 10 minutos.
- 6).- Añadir a todos los tubos 5 cc. del Reactivo 4 y agitar vigorosamente al menos durante 30 segundos. Centrifugar para eliminar turbideces.
- 7).- Desechar la fase amarilla y colorimetrar la fase orgánica (de color Violeta) a 540 nm. frente a blanco.

6.2.5.- Cálculos:

$$\text{Factor F} = \frac{\frac{\text{D.O.P.Int-6}}{6} + \frac{\text{D.O.P.Int-12}}{12}}{2} =$$

= D.O. correspondiente a 1 mg<sup>o</sup>/100.

$$\frac{\text{D.O. orina}}{\text{F}} = \text{mg } ^{\circ}/_{100} \text{ de 5-OH-INDOL-ACETICO}$$



También se pueden expresar los resultados en gammas/mg de creatinina.

$$\text{gammas/mg Creatinina} = \frac{\text{mg } ^{125}\text{I} / \text{mg} \times 100}{\text{mg } \% \text{ Creatinina}}$$

## 7.- DETERMINACION DE DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA:

La DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA es una enzima que cataboliza el paso de DOPAMINA a NORA-DRENALINA.

Para su determinación se empleó la técnica de NAGATSU y UDENFRIENDS<sup>1,2</sup> modificada por nosotros<sup>3</sup>.

### 7.1.- Aislamiento Cromatográfico:

#### 7.1.1.- Activación de la Resina:

Utilizamos una resina de intercambio iónico AMBERLITE CG-120. La lavamos varias veces con agua destilada, mediante agitación, hasta la obtención de un sobrenadante claro.

Posteriormente la resina se suspende en ClH 3 N, y así se guarda en refrigerador a una temperatura de 4 °C.

#### 7.1.2.- Preparación de las columnas:

Utilizamos el mismo tipo de columna descrita en el apartado de determinación de Adrenalina y Noradrenalina. Esta columna se

empaqueta con 1 cc. de resina y se lava con agua destilada hasta la obtención de un eluato con un pH comprendido entre 6 y 7. De esta manera, la columna queda lista para su uso.

## 7.2.- Valoración:

### 7.2.1.- Fundamento:

La DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA actúa sobre un sustrato de Tiramina, convirtiéndola en Octopamina.

La Octopamina formada es retenida en una columna cromatográfica y eluida posteriormente con HIDROXIDO AMONICO 4 N. Esta Octopamina eluida es oxidada con PERYODATO hasta PARA-HIDROXI-BENZALDEHIDO, el cuál es medido fotométricamente a 330 nm.

### 7.2.2.- Reactivos:

- 1).- Buffer Acetato Sódico 1M, a pH= 5.
- 2).- Fumarato Sódico 0.2 M.
- 3).- Acido Ascórbico 0.2 M (preparación extemporánea).
- 4).- Catalasa 1500 U. (1 mg/ml).
- 5).- Tiramina 0.4 M.
- 6).- Pargilina 20 mmol/l.
- 7).- N-Etil-Maleimida 0.2 M.
- 8).- Acido Tricloroacético 3 M.
- 9).- Hidróxido Amónico 4 N.
- 10).- Peryodato Sódico 20 g/l.
- 11).- Metabisulfito Sódico 100 g/l.

### 7.2.3.- Metódica:

1.- Fase de incubación: La mezcla de incubación tiene un volumen total de 2 cc. y está compuesta de:

- \* 250  $\mu$ l de suero o plasma, el cuál se diluye hasta 850  $\mu$ l con agua destilada.
- \* 400  $\mu$ l de Buffer Acetato.
- \* 100  $\mu$ l de Fumarato Sódico.
- \* 100  $\mu$ l de Acido Ascórbico.
- \* 50  $\mu$ l de Catalasa.
- \* 100  $\mu$ l de Tiramina.
- \* 100  $\mu$ l de Pargilina.
- \* 300  $\mu$ l de N-etil-maleimida.

Este conjunto de reactivos deben ser preparados y mezclados previamente constituyendo el volumen de 1.200  $\mu$ l, al que se le añaden 800  $\mu$ l de la muestra.

Al mismo tiempo se prepara una muestra del mismo suero a la que se añade 0.4 cc. de ACIDO TRICLOROACETICO 3 M, con objeto de destruir la actividad enzimática. Se procede igualmente y nos servirá como blanco.

La mezcla de reacción se incuba a 37 °C durante 60 minutos en un Baño María, con continuo movimiento del agua. Esta incubación se para por la adición de 0.4 cc. de Acido Tricloroacético 3 M.

Los tubos no han de taparse durante

la incubación , ya que el oxígeno molecular, es un cofactor de la enzima.

A continuación se centrifugan todos los tubos a 2.000 r.p.m. durante 10 minutos.

2.- Separación Cromatográfica: Se realizan los siguientes pasos:

1.- El Sobrenadante Fluido se pasa a través de la columna cromatográfica.

2.- El precipitado del tubo en donde se ha realizado la incubación, y posterior precipitación con Acido Tricloroacético, se resuspende con 2 cc. de agua destilada.

3.- Se centrifuga a continuación, y el sobrenadante se pasa también por la columna.

4.- Posteriormente se lava la columna con 3 cc. de agua destilada dos veces de forma consecutiva, desechándose el líquido eluido.

5.- Finalmente las Aminas absorbidas se eluyen con 2 cc. de Hidróxido Amónico 4 N recogándose el eluato.

6.- Al mismo tiempo se preparan PATRONES INTERNOS con soluciones de Octopamina que contengan en 0.02 cc. 40 Moles, y en 0.04 cc. 80 Moles. Estos patrones

se procesan e igual forma que los problemas.

7.- Con objeto de ver la recuperación del método, se preparan PATRONES PUROS a la misma concentración que los Patrones Internos, en Hidróxido Amónico 4 N.

### 3.- Lectura Espectrofotométrica:

La Octopamina existente en el Eluato es convertida en PARA-HIDROXI-BENZALDEHIDO al añadir 0.2 cc. de Metabisulfito Sódico. El exceso de éste se elimina con 0.2 cc. de tiosulfato Sódico.

La lectura se realiza a 330 nm frente a blanco de reactivos.

### 7.2.4.- Cálculos:

Están realizados para un volumen de muestra de 0.02 cc.

A = D.O. del Problema.

B = D.O. del Blanco.

A - B = D.O. Verdadera.

$$\text{D.O.1 nmol} = \frac{\text{D.O.Patr.Int.40} + \text{D.O.Patr.Int.80}}{120} = F$$

$$\mu\text{moles/litro/minuto} = \frac{\text{D.O. Verdadera}}{F} \times \frac{50}{60}$$

1U.I. equivale a  $1\mu\text{mol/litro muestra/minuto}$ .

## 8.- DETERMINACION DE OCTOPAMINA:

Debido a la dificultad que presentan los métodos para la determinación de la Octopamina, se ha aprovechado la técnica original de NAGATSU y UDEFRIENDS<sup>100</sup> para la cuantificación de la actividad de la DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA.

El método se basa en la medición de la OCTOPAMINA producida por la actuación enzimática sobre el sustrato TIRAMINA. Para ello hemos utilizado un método desarrollado en nuestro laboratorio por los Dres. VAQUERO y JIMENEZ<sup>52</sup>.

El método consta de dos fases fundamentalmente:

### 8.1.- Aislamiento Cromatográfico:

El método empleado es igual que el que se ha reseñado para la determinación de DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA. El método se basa en el aislamiento de la OCTOPAMINA LIBRE y CONJUGADA en el suero por medio de una cromatografía en columna con AMBERLITE CG-120 y posteriormente oxidación a PARA-HIDROXI-BENZALDEHIDO.

### 8.2.- Cuantificación :

Se realiza mediante espectrofotometría, siendo llevada a cabo mediante un Espectrofotómetro de Doble Haz a 330 nm, frente a un blanco de HIDROXIDO AMONICO 4 N.

Los valores se expresan en Unidades Internacionales (U.I.).

## 8.- TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS. ESTUDIO ESTADISTICO.

El estudio estadístico ha sido realizado con la colaboración del Dr. J.POLO (Doctor en Ciencias Exactas) Profesor Adjunto de la Cátedra de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Para ello ha sido utilizado un Ordenador Personal Compatible IBM, empleando el programa de Estadística SPSS.

Hemos empleado los siguientes procedimientos estadísticos:

### 1.- Test de la t de Student.

En los casos en los que existía normalidad y homogeneidad de la varianza, mediante la aplicación del Test de la F de Snedecor se utilizó el Test de la t de Student, a fin de comparar los resultados obtenidos entre los distintos grupos de casos y controles. Los casos de datos apareados fué empleado el Test de la t de Student para datos apareados.

El nivel de significación se estableció en  $\alpha = 0.05$ , considerando que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la probabilidad de "p" fuera menor que este valor de  $\alpha$ .

## 2.- Test para comparaciones múltiples.

Cuando se trató de comparar más de dos grupos entre sí, se empleó el análisis de la Varianza, aplicando el procedimiento de Student-Newman-Keuls para estudiar el nivel de significación ( $p < 0.05$ ).



**RESULTADOS**

## RESULTADOS

Para el estudio de las posibles alteraciones de la Neurotransmisión, presentes en los pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, comparamos los resultados obtenidos en un grupo compuesto por 40 controles sanos (GRUPO 1), con los obtenidos en un grupo de 40 pacientes (GRUPO 2) afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA. No existían diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la edad, sexo y condiciones socioeconómicas.

Los resultados obtenidos los expresamos a continuación:

### 1).- DETERMINACIONES SANGUINEAS

#### 1.1).- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

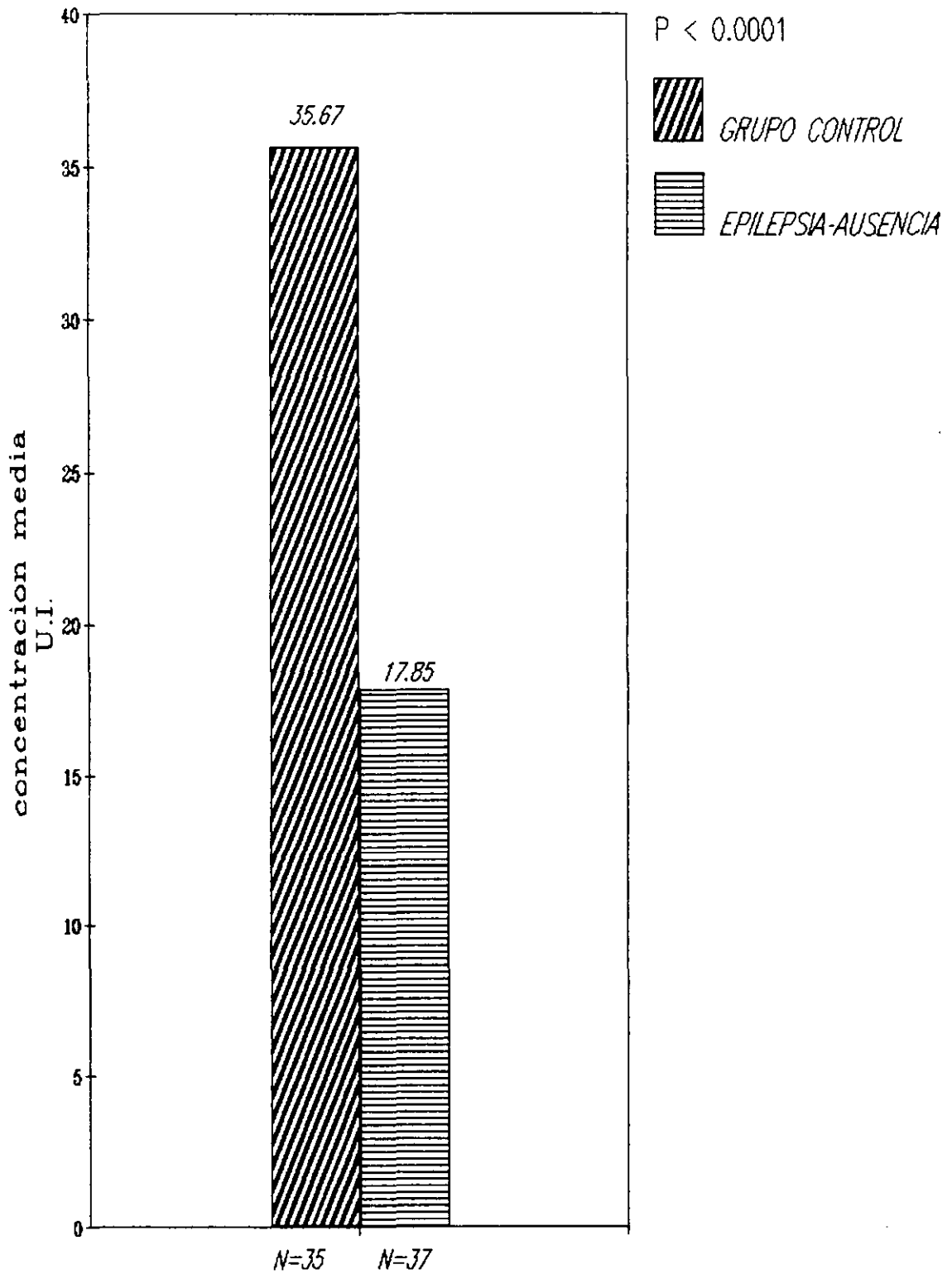
En el grupo CONTROL la concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA fué determinada en un total de 35 pacientes que presentaron una concentración media de  $35.67 \pm 14.13$  U.I. (r: 13.0 - 73.7 U.I.).

En el grupo de pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA, esta determinación fué realizada en 37 casos, siendo la concentración media obtenida de  $17.85 \pm 14.28$  U.I. con un rango de 2 - 65.3 U.I.

Las varianzas en ambos grupos fueron similares. Al someter los datos al análisis estadístico, se pudo comprobar la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con un nivel de significación de  $p \leq 0.0001$  (figura 8).

FIGURA 8

**DETERMINACION DE DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**



## 1.2).- OCTOPAMINA:

La determinación de OCTOPAMINA fué realizada en 35 casos del grupo CONTROL y presentaron una concentración sérica media de  $2.3 \pm 0.3$  ng/ml. (r: 1.88 - 3.12 ng/ml).

En el GRUPO 2, se determinó en un total de 38 pacientes que tenían una concentración media de  $2.5 \pm 0.5$  ng/ml. (r: 1.37 - 4.73 ng/ml).

Las varianzas de ambos grupos fueron heterogéneas. Al comparar los resultados entre ambos GRUPOS (1 y 2), las diferencias existentes entre ambos no alcanzaron significación estadística (figura 9).

## 2).- METABOLITOS URINARIOS.

Los resultados se expresan en gammas/mg de Creatinina en orina de 24 horas. Las diuresis y la excreción de creatinina en ambos grupos fueron las siguientes:

1.- El grupo CONTROL presentó una diuresis media de  $650.4 \pm 244.02$  cc/24 h. (r: 300-1.250 cc.); frente a la recogida en el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA de  $718 \pm 378.1$  cc. (r: 300 - 1.650 cc.).

2.- La excreción media de CREATININA en el GRUPO 1 fué de  $80.6 \pm 18.9$  (rango: 80-162) frente a  $89.5 \pm 30.07$  (r: 80 - 176) obtenida en el GRUPO 2.

Es decir, tanto la diuresis de 24 horas, como la excreción de creatinina urinaria en ambos grupos fueron similares, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas para ambos parámetros.

#### 2.1).- ACIDO VANILMANDELICO.

En el grupo CONTROL la excreción media de ACIDO VANILMANDELICO fué determinada en 37 sujetos, presentando una media de  $5.5 \pm 1.4$ ; siendo el rango de 3.1 - 8.5.

En el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA esta determinación pudo ser realizada en 36 pacientes, constatándose una excreción media de  $5.9 \pm 1.8$  (r: 1.7 - 8.5).

Analizadas las varianzas, fueron similares en ambos grupos. Las diferencias entre el grupo CONTROL y el GRUPO 2, no alcanzaron significación estadística (figura 10).

#### 2.2).- ACIDO HOMOVANILICO.

La excreción de ACIDO HOMOVANILICO fué determinada en el GRUPO 1 en 37 casos, siendo sus valores medios de  $4.2 \pm 1.1$  (r: 2.7 - 7.1).

En el GRUPO 2 se consiguió determinar en 36 pacientes, y sus valores medios fueron de  $5.5 \pm 1.7$  (r: 2.4 - 9.0).

Las varianzas fueron similares en ambos grupos. Las diferencias objetivadas entre el grupo de pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA y el

FIGURA 9  
DETERMINACION DE OCTOPAMINA

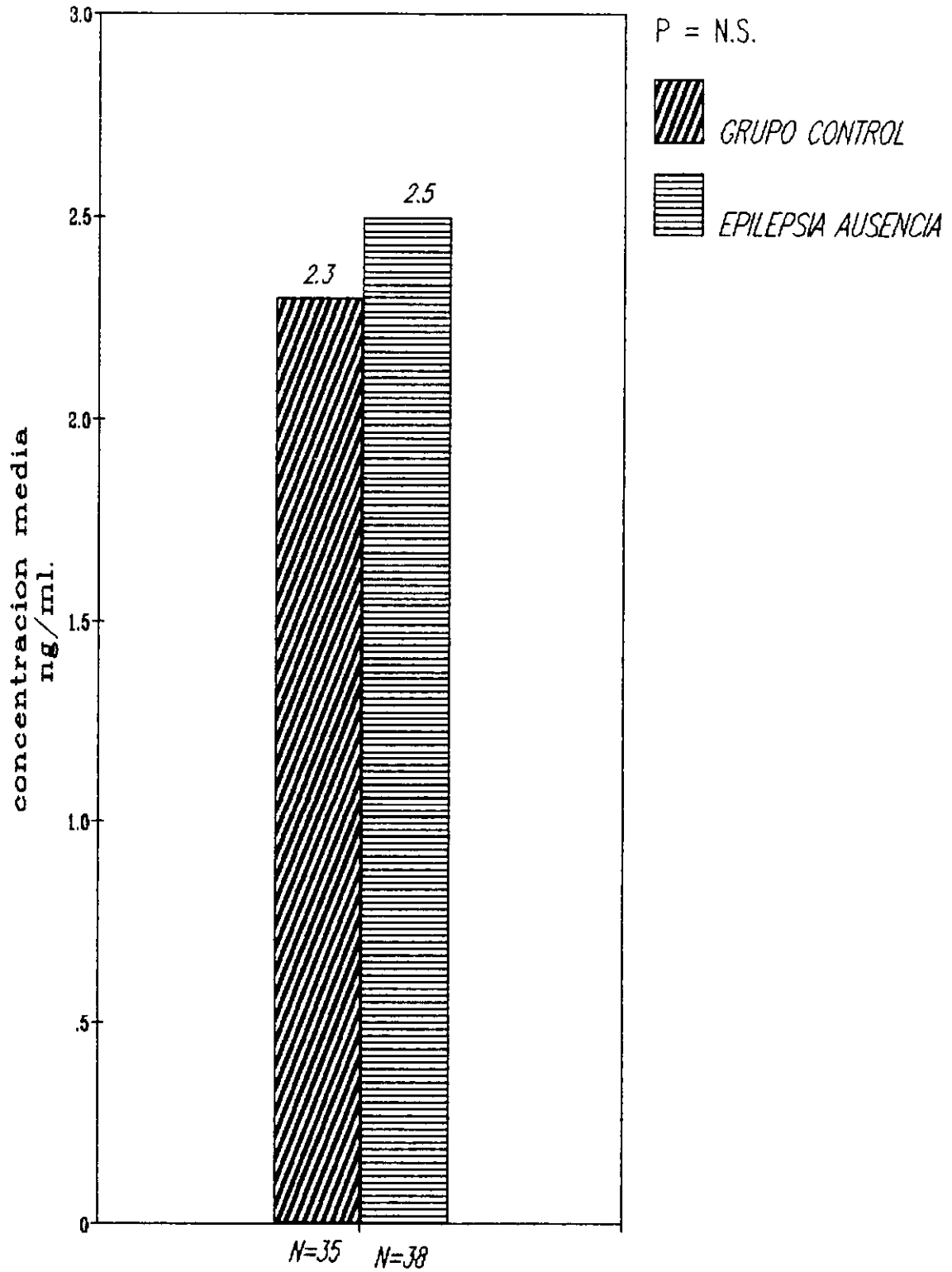
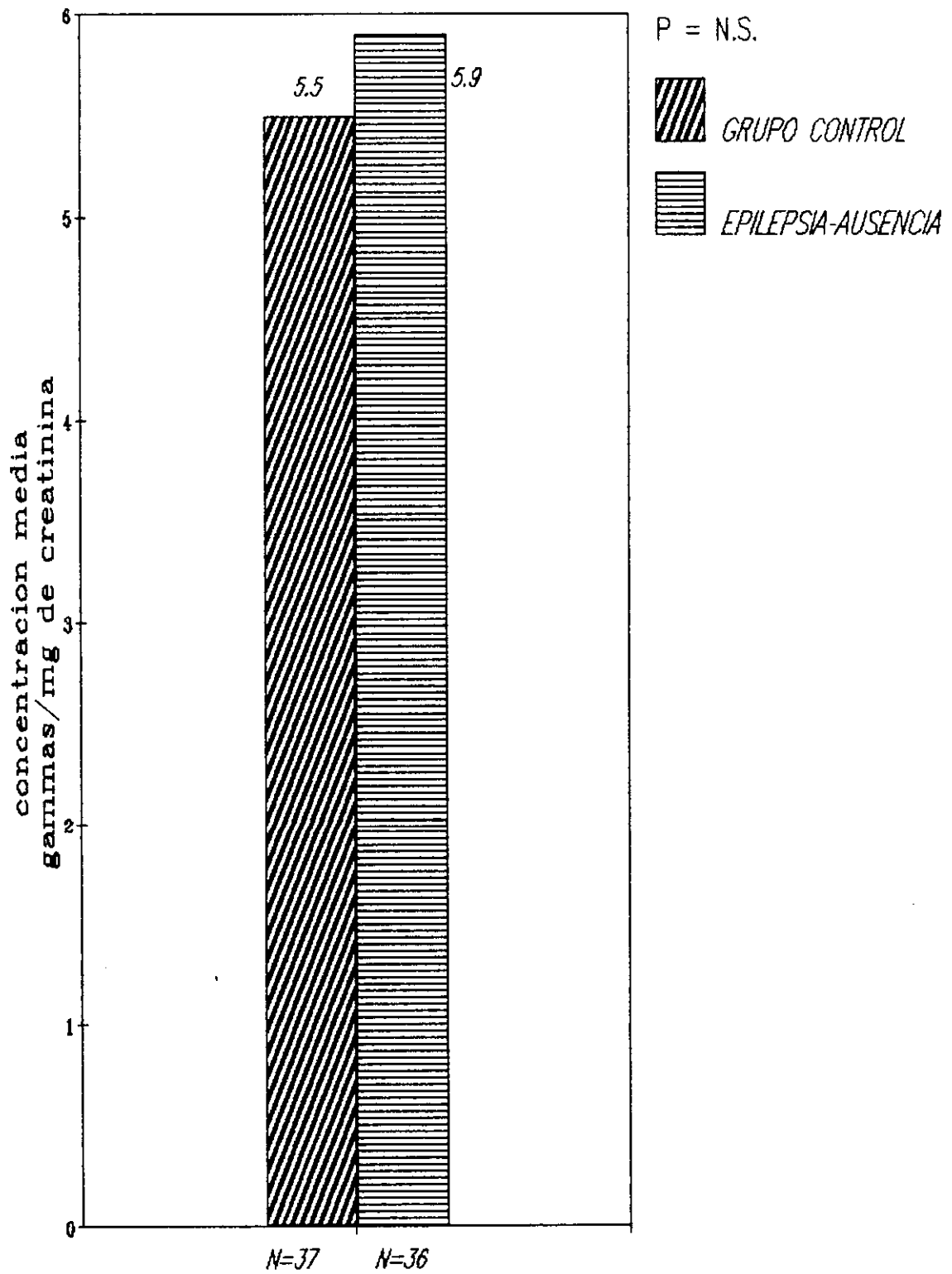


FIGURA 10  
**DETERMINACION DE ACIDO VANILMANDELICO**



grupo CONTROL fueron estadísticamente significativas para una  $p < 0.0001$  (figura 11).

### 2.3.) .- NORADRENALINA.

La excreción de NORADRENALINA en el grupo CONTROL fué determinada en 36 casos, siendo su media de  $0.0416 \pm 0.044$ , oscilando los valores entre 0.001 y 0.240.

En el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA se determinó en 38 pacientes, que presentaron una excreción media de  $0.0410 \pm 0.035$ , siendo el rango de 0.002 - 0.186.

Las varianzas fueron similares en ambos grupos, y no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CONTROL, y el GRUPO 2 (figura 12).

### 2.4) .- ADRENALINA.

La excreción de ADRENALINA fué determinada en el grupo CONTROL en 36 casos, con unos valores medios de  $0.0163 \pm 0.016$ ; y un rango de 0.001 - 0.052.

En el GRUPO 2 la excreción de ADRENALINA fué determinada en 38 casos. El valor medio obtenido fué de  $0.0140 \pm 0.012$  (rango: 0.002-0.042).

Analizadas las varianzas entre el grupo CONTROL y el grupo de pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA, éstas fueron similares. Tampoco se



FIGURA 11  
**DETERMINACION DE ACIDO HOMOVANILICO**

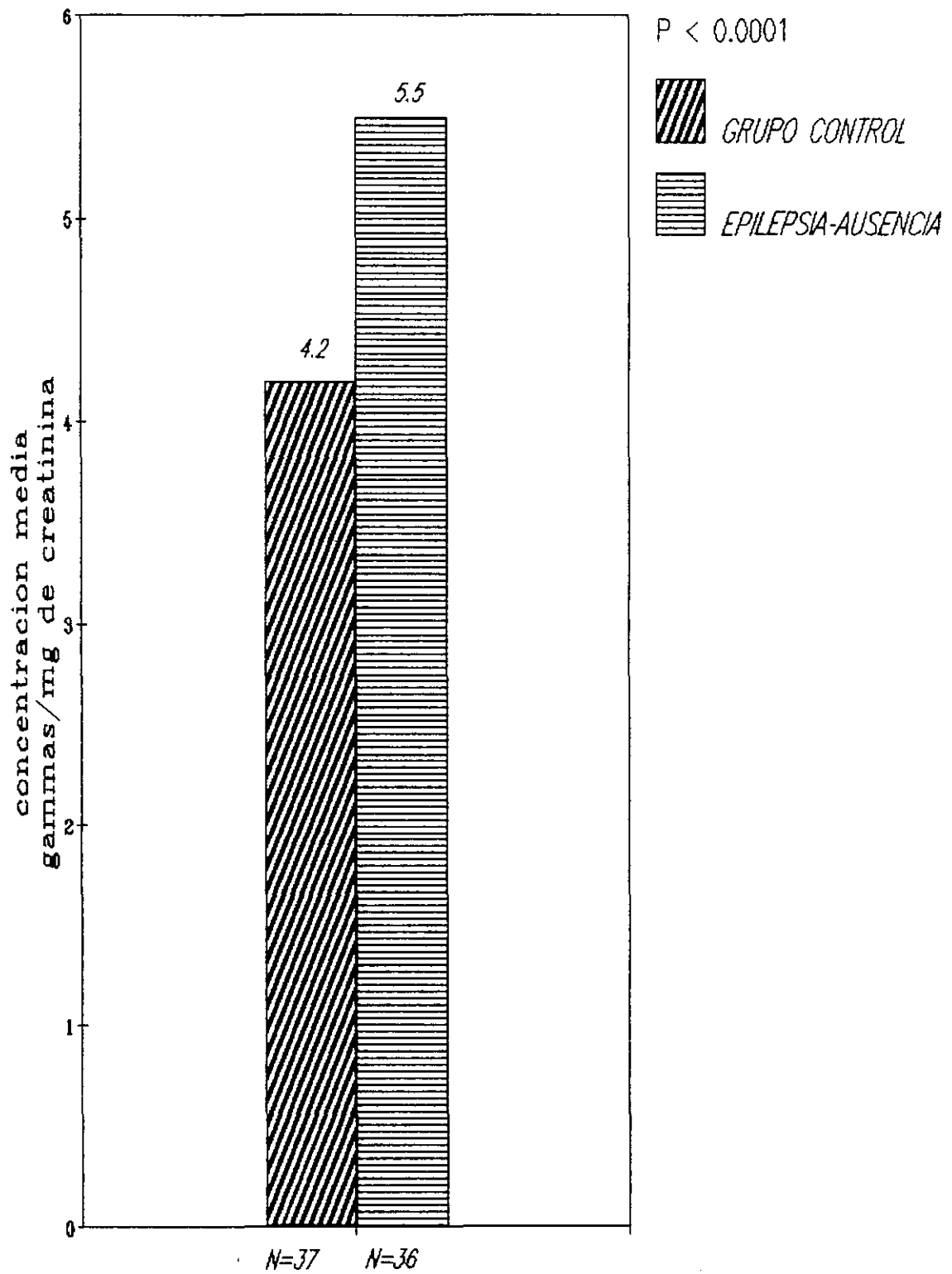
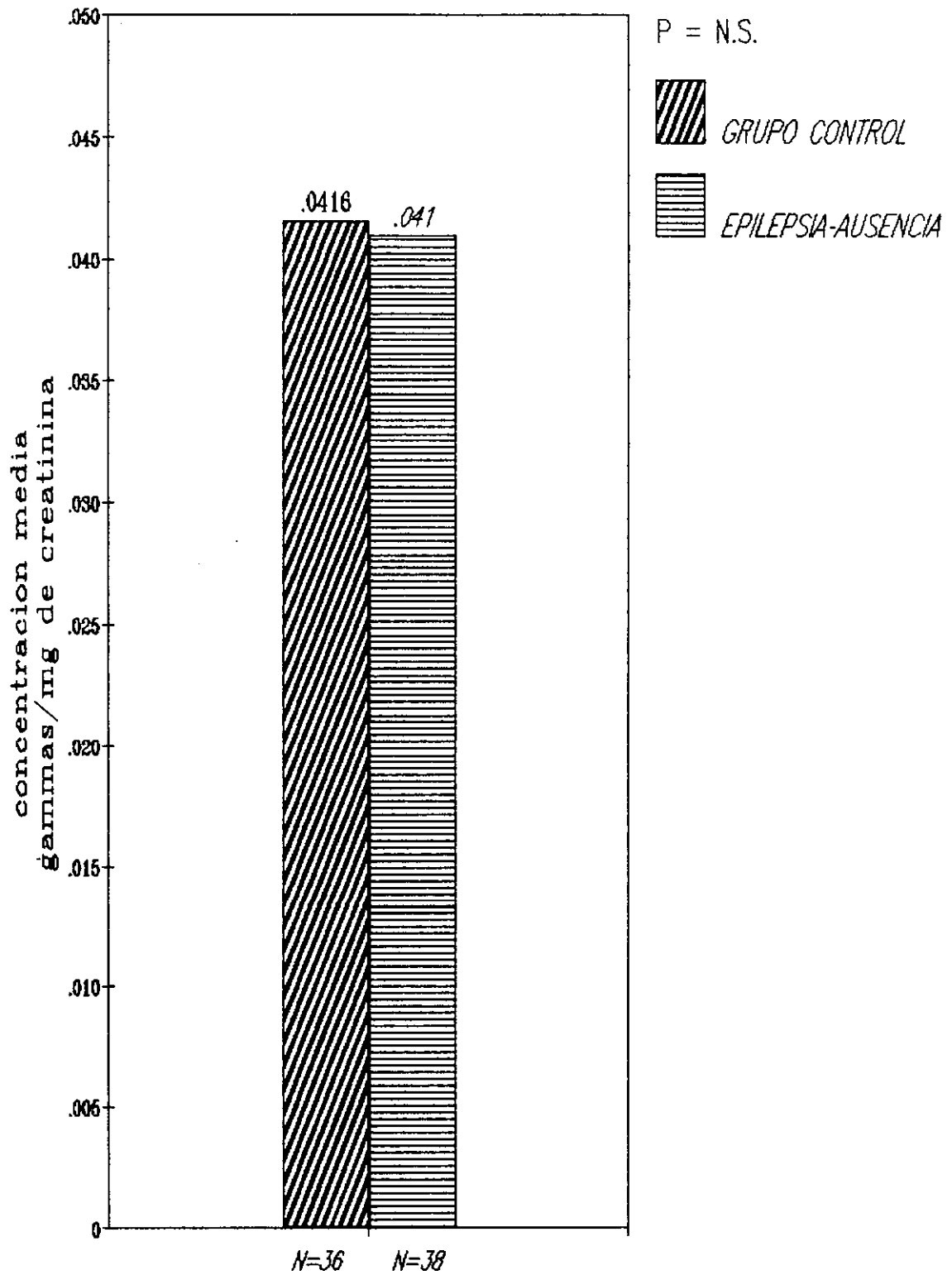


FIGURA 12  
DETERMINACION DE NORADRENALINA



pudo comprobar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figura 13).

#### 2.5) .- 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO.

En el grupo CONTROL la excreción de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO, fué determinada en 36 casos, obteniéndose unos valores que oscilaban entre 3.1 y 11.7; presentando un valor medio de  $4.74 \pm 1.42$ .

En el GRUPO 2, este parámetro se determinó en 38 casos, presentando un valor medio de  $5.97 \pm 1.93$ , y rango de 3.7 - 12.2.

En ambos grupos las varianzas fueron similares. Las diferencias testadas entre el grupo CONTROL y el GRUPO 2, fueron estadísticamente significativas, al nivel de  $p \leq 0.003$  (figura 14).

#### 2.6) .- DOPAMINA.

La excreción urinaria de DOPAMINA fué determinada en el GRUPO 1 en 35 casos. El valor medio encontrado fué  $0.393 \pm 0.105$ , presentando un rango de 0.202 - 0.666.

En el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA este parámetro fué determinado en 37 casos oscilando los valores obtenidos entre 0.120 y 0.992, siendo su valor medio de  $0.423 \pm 0.203$ .

Las varianzas fueron heterogéneas en ambos grupos. No encontramos diferencias esta-

FIGURA 13  
**DETERMINACION DE ADRENALINA**

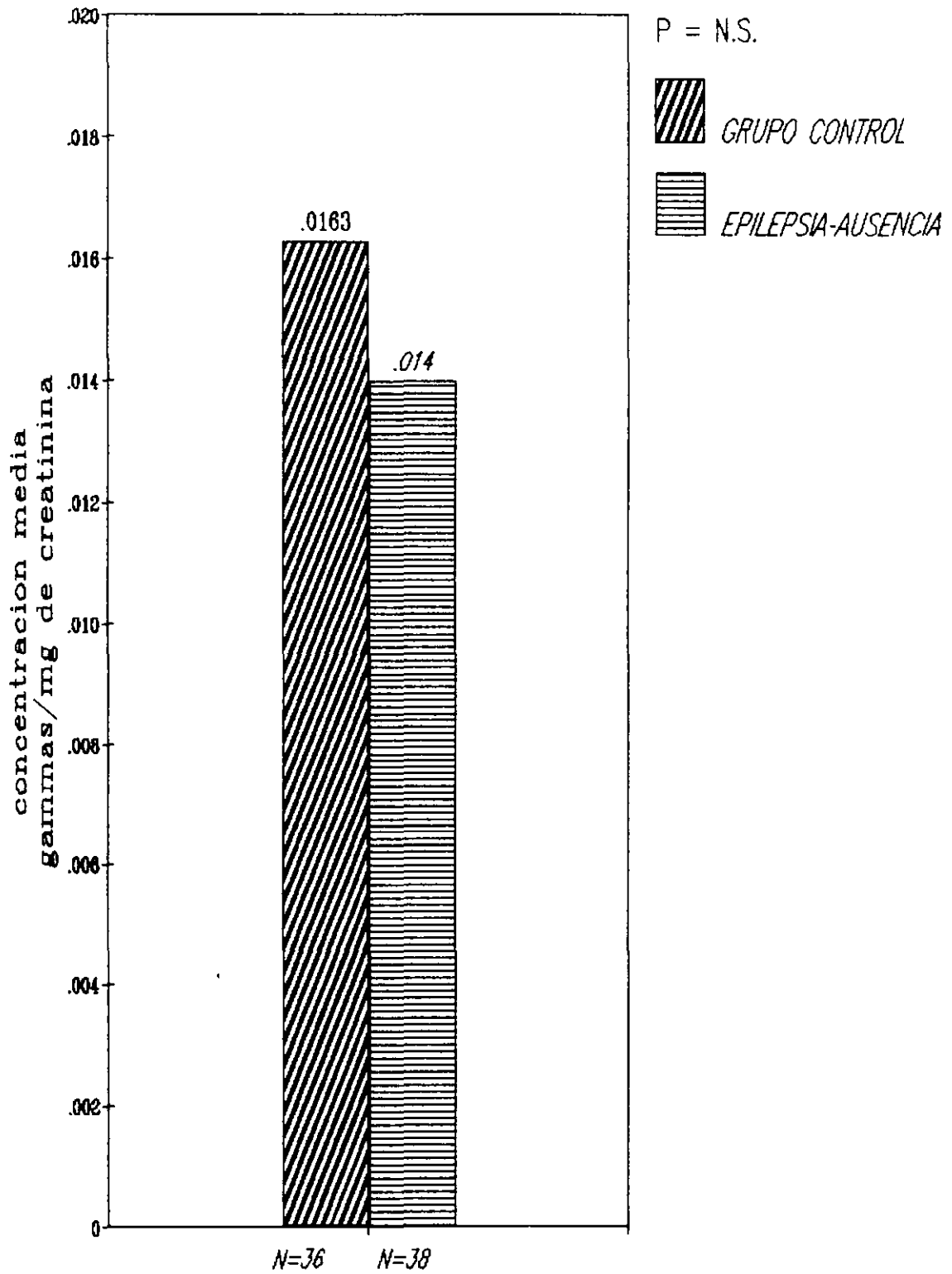
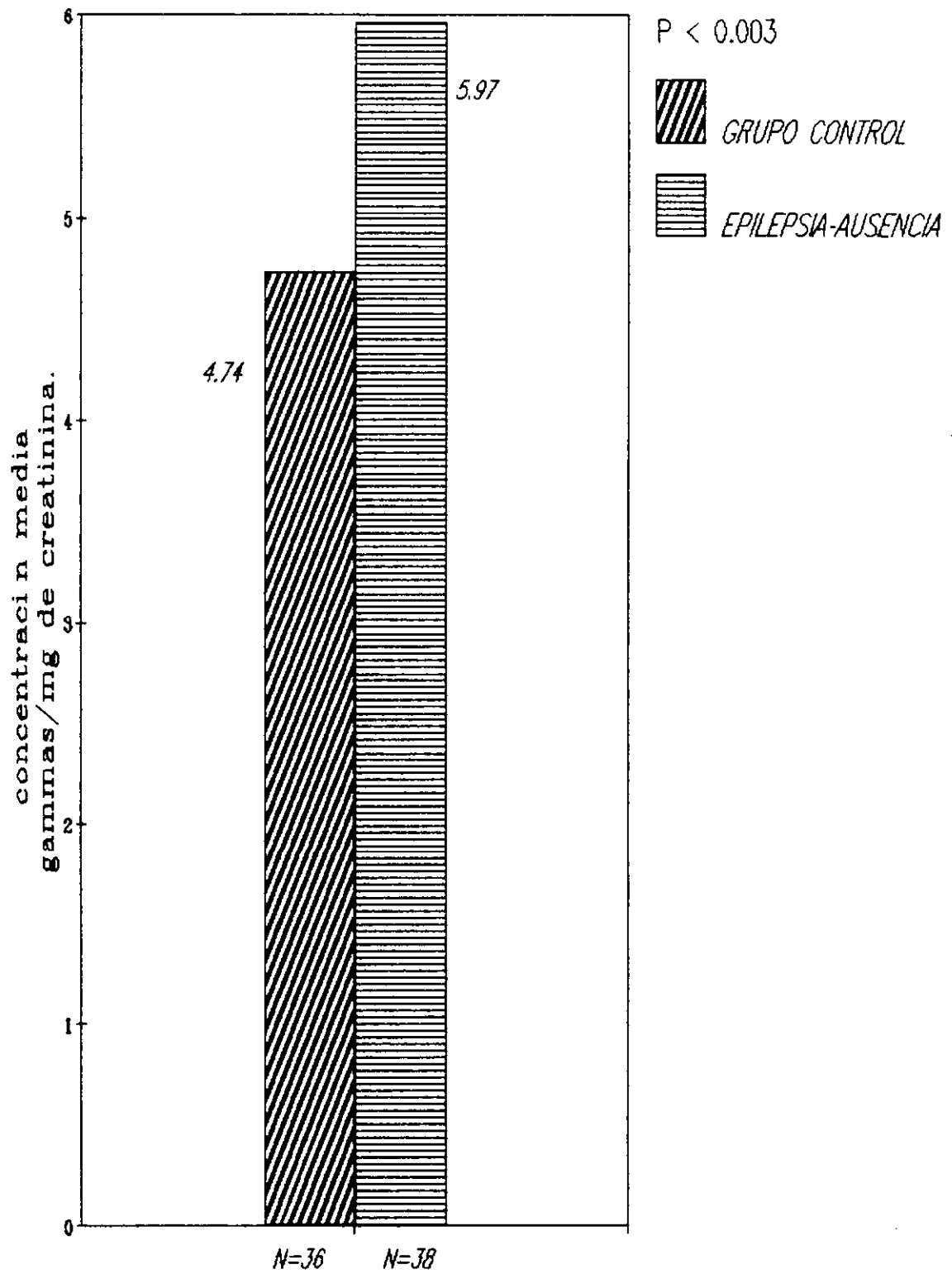


FIGURA 14

**DETERMINACION DE AC. 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO**



dísticamente significativas entre el grupo CONTROL y el GRUPO 2 (figura 15).

## 2.7).- SEROTONINA.

La excreción media de Serotonina en el GRUPO 1 fué determinada en 35 casos, obteniéndose un valor medio de  $4.02 \pm 1.76$ , y rango de 0.6 - 10.2.

En el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA la SEROTONINA fué testada en 37 casos, siendo su valor medio de  $8.01 \pm 3.96$  (r: 1.2 - 20.8).

Las varianzas en ambos grupos fueron diferentes. Las diferencias encontradas en la excreción de SEROTONINA entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas para una  $p \leq 0.0001$  (figura 16).

En resumen, el GRUPO 2, o grupo de pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, presenta con respecto al GRUPO 1, o grupo CONTROL, las siguientes diferencias, con significación estadística:

- 1.- Una disminución de la enzima DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.
- 2.- Un aumento en la excreción urinaria de:
  - ACIDO HOMOVANILICO.
  - ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO.
  - SEROTONINA.

FIGURA 15  
**DETERMINACION DE DOPAMINA**

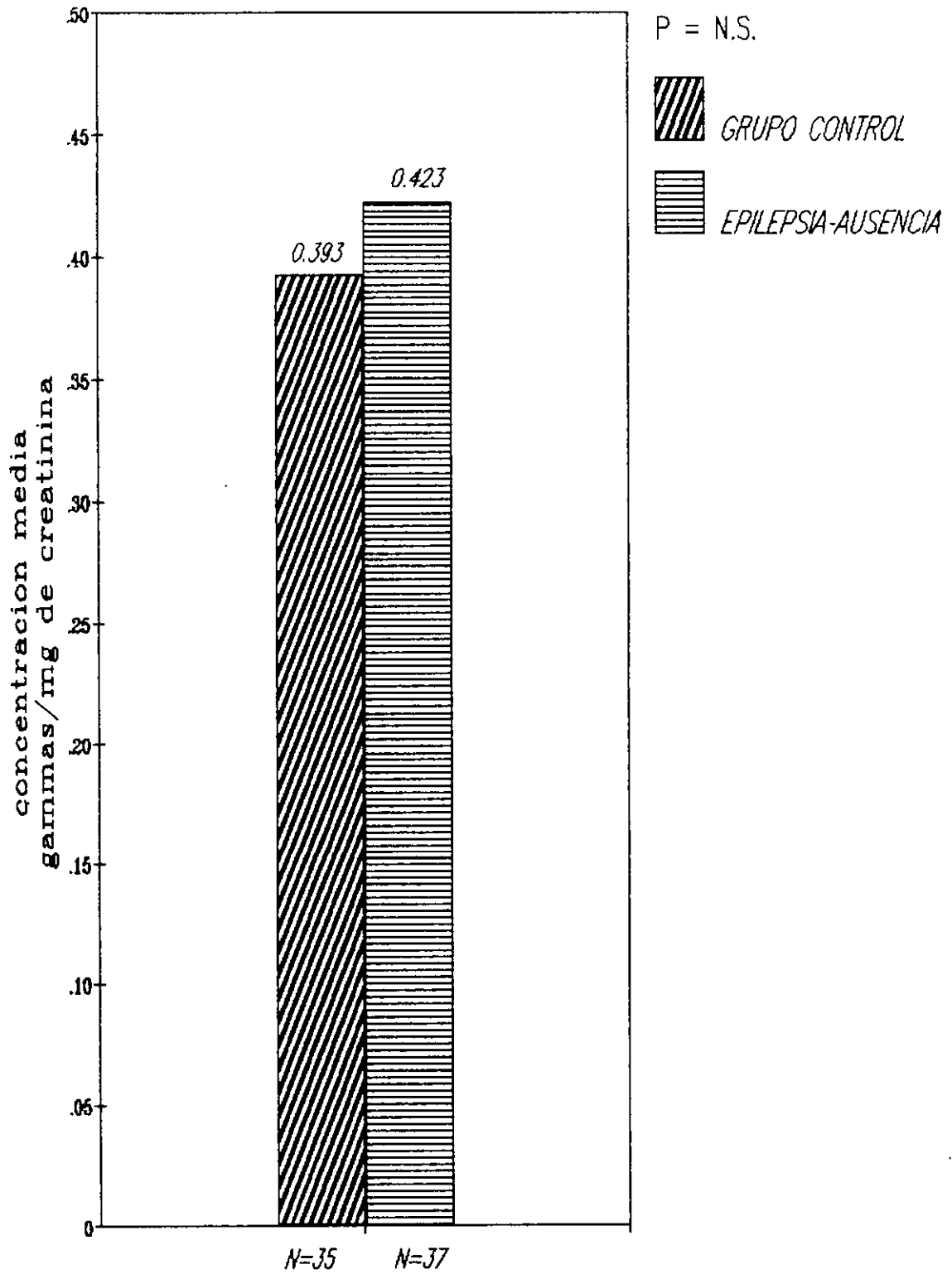
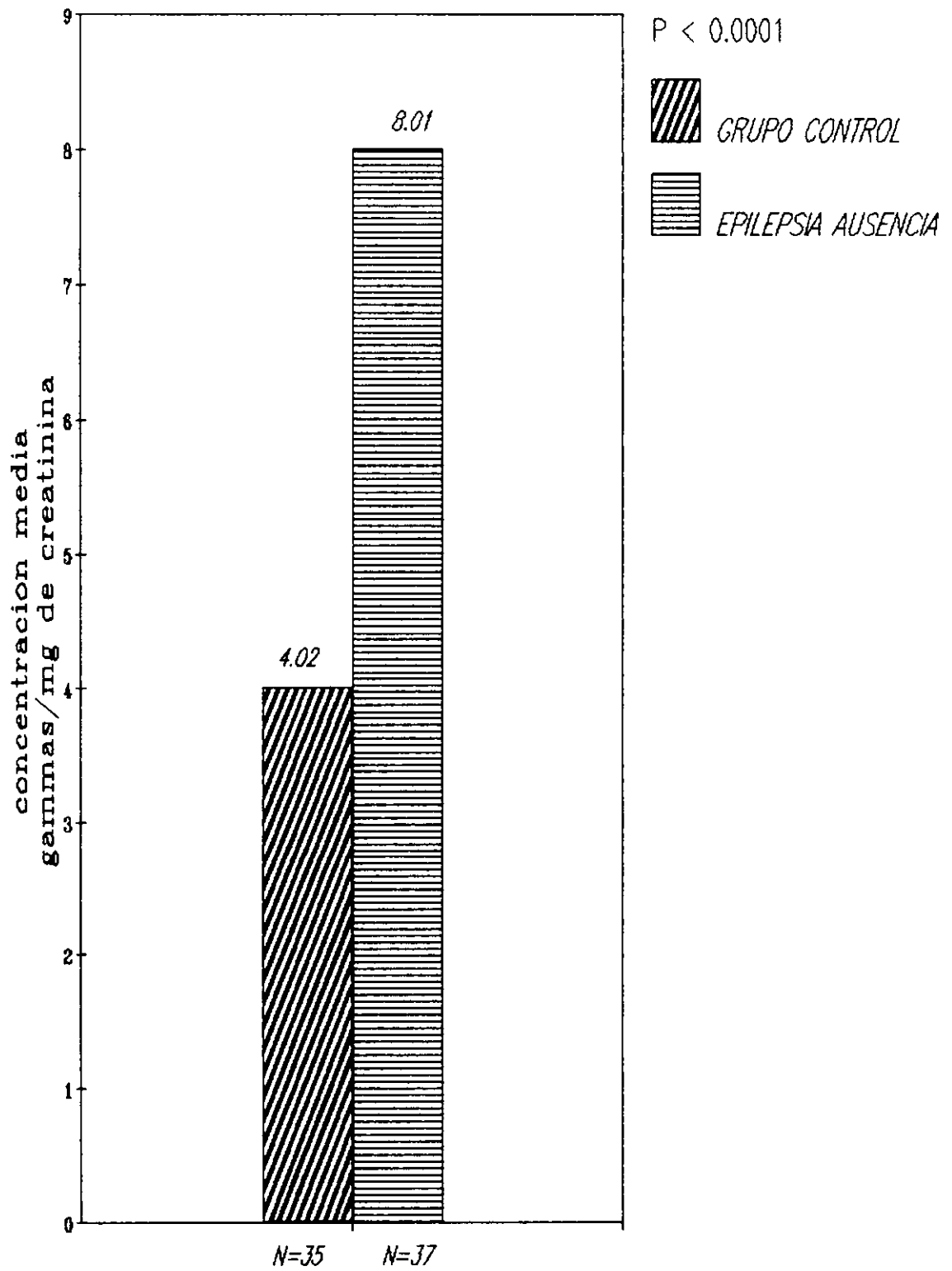


FIGURA 16  
**DETERMINACION DE SEROTONINA**





No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en:

1.- Concentración sérica de OCTOPAMINA.

2.- Excreción urinaria de:

- ACIDO VANILMANDELICO.
- NORADRENALINA.
- ADRENALINA.
- DOPAMINA.

3) .- EDAD.

Por otro lado, teniendo en cuenta los datos contradictorios observados en la literatura consultada, en cuanto a la evolución de la Neurotransmisión con respecto a la edad y al sexo, comparamos los resultados obtenidos tanto del grupo CONTROL como del GRUPO 2, en los distintos parámetros estudiados realizando 4 grupos de edades:

- menores de 3 años.
- más 3 a 6 años.
- más 6 a 9 años.
- mayores de 9 años.

Debido a que en el grupo CONTROL no había ningún sujeto con edad menor de 3 años, y en el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA solamente había incluido un solo caso, no hemos creído oportuno considerar este subgrupo en nuestro estudio.

No se pudo objetivar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en ninguno

de los grupos estudiados.

Los resultados están expresados en las tablas n° 7 y 8.

#### 4).- SEXO.

También comparamos tanto en el GRUPO 1 como en el GRUPO 2 , los distintos parámetros entre varones y hembras. No se consiguió demostrar diferencias significativas en ningún grupo.

Los resultados obtenidos son expresados en las tablas 9 y 10.

#### 5).- ANTECEDENTES FAMILIARES.

Para investigar la posible influencia de los antecedentes familiares en la Neurotransmisión, comparamos los valores de los distintos Neurotransmisores en el grupo de pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA, que presentaban entre sus familiares de 1<sup>er</sup> y 2° grados antecedentes de haber padecido algún tipo de crisis convulsivas. Esta circunstancia se pudo recoger en 13 casos, y los parámetros de éstos se compararon con 27 pacientes que carecían de dichos antecedentes.

Los resultados se encuentran expresan en la Tabla n° 11.

No se comprobó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los Neurotransmisores estudiados.

TABLA 7

INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA NEUROTRANSMISION

GRUPO CONTROL

NEUROTRANS.	3 - 6 años N = 23	>6 - 9 años N = 10	> 9 años N = 7
DOPAMIN-β-H	N = 21 35.91 ± 14.12 r: 13 - 73.10	N = 7 39.40 ± 18.19 r:19.7 - 73.7	N = 7 34.72 ± 8.52 r:19.9 - 48.6
OCTOPAMINA	N = 21 2.3 ± 0.3 r:1.88-2.97	N = 7 2.61 ± 0.38 r:2.10-3.12	N = 6 2.12 ± 0.11 r:2.01-2.24
VANILMANDC.	N = 22 5.76 ± 1.48 r:3.1 - 8.5	N = 8 5.60 ± 1.33 r:3.9 - 7.5	N = 6 5.20 ± 0.89 r:3.6 - 6.5
HOMOVANILC.	N = 22 4.19 ± 1.03 r:3.1 - 7.1	N = 8 4.32 ± 1.03 r:3.2 - 6.9	N = 6 4.30 ± 1.33 r:2.7 - 6.8
NORADRENAL.	N = 22 0.031 ± 0.029 r:0.001-0.240	N = 9 0.040 ± 0.026 r:0.004-0.094	N = 5 0.050 ± 0.080 r:0.002-0.050
ADRENALINA	N = 23 0.019 ± 0.016 r:0.001-0.052	N = 9 0.010 ± 0.013 r:0.002-0.047	N = 5 0.017 ± 0.013 r:0.003-0.034
5-OH-INDOL	N = 23 4.58 ± 0.76 r:3.6 - 5.3	N = 9 5.22 ± 2.41 r:3.1 ± 11.7	N = 4 4.50 ± 0.83 r:3.2 ± 5.3
DOPAMINA	N = 22 0.403 ± 0.109 r:0.248-0.666	N = 9 0.390 ± 0.090 r:0.285-0.587	N = 4 0.358 ± 0.112 r:0.202-0.510
SEROTONINA	N = 21 3.55 ± 1.15 r:0.6 - 4.5	N = 9 4.90 ± 2.68 r:0.9 - 10.2	N = 5 4.12 ± 0.36 r:3.4 - 4.4

**TABLA 8**

**INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA NEUROTRANSMISION**

**GRUPO DE EPILEPSIA-AUSENCIA**

NEUROTRASM.	3 - 6 años N = 23	>6 - 9 años N = 12	> 9 años N = 4
DOPAMIN-β-H	N = 22 16.61 ± 12.20 r:2.2 - 47.20	N = 11 18.82 ± 15.55 r:3.0 - 65.30	N = 4 21.97 ± 19.01 r:2.0 - 53.30
OCTOPAMINA	N = 22 2.55 ± 0.64 r:1.89 - 4.73	N = 11 2.36 ± 0.50 r:1.37 - 3.17	N = 4 2.62 ± 0.26 r:2.18 - 2.85
VANILMANDC.	N = 21 5.86 ± 1.87 r:2.1 - 8.5	N = 10 6.25 ± 2.07 r:1.7 - 8.5	N = 4 5.67 ± 0.84 r: 5 - 7.1
HOMOVANILC.	N = 21 5.83 ± 1.61 r:2.4 - 9.0	N = 10 5.25 ± 1.61 r:2.5 - 7.9	N = 4 5.32 ± 1.38 r:3.9 - 7.5
NORADRENAL.	N = 21 0.038 ± 0.030 r:0.002-0.142	N = 12 0.050 ± 0.044 r:0.016-0.186	N = 4 0.036 ± 0.013 r:0.004-0.040
ADRENALINA	N = 21 0.013 ± 0.014 r:0.002-0.042	N = 12 0.010 ± 0.007 r:0.002-0.087	N = 3 0.013 ± 0.009 r:0.003-0.023
5-OH-INDOL.	N = 21 6.06 ± 1.86 r: 4.2 - 12.2	N = 12 5.65 ± 1.99 r: 3.7 - 10.1	N = 4 6.27 ± 2.11 r: 4.6 - 11.1
DOPAMINA	N = 20 0.453 ± 0.213 r:0.120-0.992	N = 12 0.442 ± 0.190 r:0.187-0.815	N = 4 0.340 ± 0.072 r:0.125-0.318
SEROTONINA	N = 20 7.94 ± 4.11 r:1.20-20.80	N = 12 7.02 ± 2.91 r:1.90-10.8	N = 4 9.92 ± 6.52 r:5.10-17.5

TABLA 9

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA NEUROTRANSMISION

GRUPO CONTROL

NEUROTRANSMISORES	VARONES N = 25	HEMBRAS N = 15
DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA	N = 21 36.01 $\pm$ 13.34 r: 13 - 73.7	N = 14 35.15 $\pm$ 15.74 r: 14.9 - 7.31
OCTOPAMINA	N = 21 2.4 $\pm$ 0.3 r: 1.99 - 2.97	N = 14 2.2 $\pm$ 0.3 r: 1.88 - 3.12
ACIDO VANILMANDELICO	N = 24 5.57 $\pm$ 1.49 r: 3.1 - 8.5	N = 13 5.44 $\pm$ 1.29 r: 4.0 - 7.5
ACIDO HOMOVANILICO	N = 24 4.25 $\pm$ 1.09 r: 3.1 - 7.1	N = 13 4.32 $\pm$ 1.15 r: 2.7 - 6.9
NORADRENALINA	N = 24 0.031 $\pm$ 0.025 r: 0.001 - 0.094	N = 12 0.062 $\pm$ 0.060 r: 0.002 - 0.240
ADRENALINA	N = 24 0.018 $\pm$ 0.017 r: 0.001 - 0.052	N = 12 0.012 $\pm$ 0.012 r: 0.002 - 0.034
5-OH-INDOLACETICO	N = 23 4.87 $\pm$ 1.69 r: 3.1 - 11.7	N = 13 4.50 $\pm$ 0.73 r: 3.7 - 5.9
DOPAMINA	N = 23 0.4116 $\pm$ 0.107 r: 0.248 - 0.666	N = 12 0.3590 $\pm$ 0.095 r: 0.202 - 0.587
SEROTONINA	N = 24 4.06 $\pm$ 1.99 r: 0.9 - 10.2	N = 11 3.92 $\pm$ 1.18 r: 0.6 - 4.9

TABLA 10

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA NEUROTRANSMISION

GRUPO EPILEPSIA-AUSENCIA

NEUROTRANSMISORES	VARONES N = 19	HEMBRAS N = 21
DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA	N = 19 17.25 $\pm$ 14.87 r:2.0 - 65.3	N = 18 18.47 $\pm$ 14.04 r:2.2 - 53.3
OCTOPAMINA	N = 19 2.60 $\pm$ 0.73 r:1.37 - 4.73	N = 19 2.40 $\pm$ 0.30 r:1.75 - 3.36
ACIDO VANILMANDELICO	N = 19 5.93 $\pm$ 1.78 r: 2.1 - 8.5	N = 17 6.00 $\pm$ 1.95 r: 1.7 - 8.5
ACIDO HOMOVANILICO	N = 19 5.47 $\pm$ 1.32 r: 3.8 - 7.5	N = 17 5.64 $\pm$ 2.14 r: 2.4 - 9.0
NORADRENALINA	N = 19 0.038 $\pm$ 0.022 r:0.002 - 0.058	N = 19 0.044 $\pm$ 0.040 r:0.004 - 0.186
ADRENALINA	N = 19 0.016 $\pm$ 0.014 r:0.002 - 0.042	N = 19 0.012 $\pm$ 0.010 r:0.002 - 0.040
5-OH-INDOLACETICO	N = 19 5.62 $\pm$ 1.21 r: 4.6 - 8.4	N = 19 6.32 $\pm$ 2.43 r: 3.7 - 12.2
DOPAMINA	N = 18 0.442 $\pm$ 0.189 r:0.125 - 0.815	N = 19 0.405 $\pm$ 0.218 r:0.120 - 0.992
SEROTONINA	N = 19 7.13 $\pm$ 3.75 r: 1.2 - 17.5	N = 18 8.93 $\pm$ 4.07 r: 2.1 - 20.8

TABLA 11

INFLUENCIA DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE CRISIS CONVULSIVAS SOBRE LA NEUROTRANSMISION

NEUROTRANSMISORES	CON ANTECEDENTES FAMILIARES CRISIS	SIN ANTECEDENTES FAMILIARES CRISIS	P
DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILS	N = 13 17.50 $\pm$ 13.41 r:9.1 - 47.20	N = 24 18.04 $\pm$ 15.01 r:2.0 - 65.30	n.s.
OCTOPAMINA	N = 13 2.50 $\pm$ 0.70 r:1.8 - 4.70	N = 25 2.40 $\pm$ 0.40 r:1.3 - 3.30	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 13 6.11 $\pm$ 1.99 r:2.1 - 8.50	N = 23 5.88 $\pm$ 1.78 r:1.7 - 8.50	n.s.
AC. HOMOVANILICO	N = 13 5.13 $\pm$ 1.47 r:2.4 - 7.50	N = 23 5.79 $\pm$ 1.85 r:2.5 - 7.00	n.s.
NORADRENALINA	N = 13 0.034 $\pm$ 0.020 r:0.005-0.071	N = 25 0.044 $\pm$ 0.040 r:0.002-0.186	n.s.
ADRENALINA	N = 13 0.012 $\pm$ 0.013 r:0.002-0.042	N = 25 0.015 $\pm$ 0.012 r:0.002-0.042	n.s.
5-OH-INDOLACETICO	N = 13 5.91 $\pm$ 2.40 r:4.2 - 12.2	N = 25 6.00 $\pm$ 1.69 r:3.7 - 10.1	n.s.
DOPAMINA	N = 12 0.493 $\pm$ 0.193 r:0.219-0.815	N = 25 0.390 $\pm$ 0.202 r:0.120-0.992	n.s.
SEROTONINA	N = 13 7.30 $\pm$ 3.37 r:1.2 - 13.5	N = 24 8.39 $\pm$ 4.26 r:1.9 - 20.7	n.s.

## 6).- ANTECEDENTES PERSONALES.

Investigamos la posible influencia de los antecedentes personales de crisis convulsivas previas y/o posteriores al comienzo de las crisis de ausencias en los pacientes del GRUPO 2, ya fuesen Convulsiones Febriles, Gran Mal, etc. (cualquier tipo, siempre que fuese distinta de las Ausencias Típicas).

Para ello comparamos los resultados obtenidos en los diversos Neurotransmisores, en los pacientes con antecedentes convulsivos (23 casos), con respecto a los que presentaban solamente Ausencias (17 casos), y a su vez los resultados de cada uno de estos subgrupos con respecto a los del grupo CONTROL (40 casos).

### **6.1).- DETERMINACIONES SANGUINEAS.**

#### **6.1.1.)- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.**

La concentración media de la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, en el grupo de pacientes que carecía de antecedentes personales de otros tipos de convulsiones distintas de las AUSENCIAS (16 casos) fué de  $23.13 \pm 15.11$  U.I. (r: 2 - 65.3).

En los pacientes que habían presentado otro tipo de crisis convulsivas (21 casos), la concentración media fué de  $13.82 \pm 7.78$  U.I. (rango: 2.2 - 36.7).

La concentración media en el grupo CONTROL (35 pacientes) fué de  $35.67 \pm 14.13$  U.I. oscilando los valores entre 13 y 73.7 U.I.



Se pudo constatar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones realizadas en los tres grupos a un nivel de significación de  $p < 0.05$  (figura 17).

#### 6.1.2).- OCTOPAMINA.

Realizado el estudio con los mismos grupos anteriores, no se pudo poner de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas ni entre los pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA con o sin antecedentes personales de Crisis Convulsivas entre sí, ni con respecto al grupo CONTROL en cada uno de los subgrupos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla n° 12.

#### 6.2).- METABOLITOS URINARIOS.

##### 6.2.1.- ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, ADRENALINA y DOPAMINA.

No fueron halladas diferencias estadísticamente significativas entre los valores de estas sustancias en el subgrupo de pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA y con antecedentes de haber padecido Crisis Convulsivas, con respecto a los que no las habían padecido, y la vez ninguno de estos subgrupos, con respecto a los valores del grupo CONTROL. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla n° 12.

FIGURA 17

**ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS COMICIALES  
DOPAMIN-BETA HIDROXILASA**

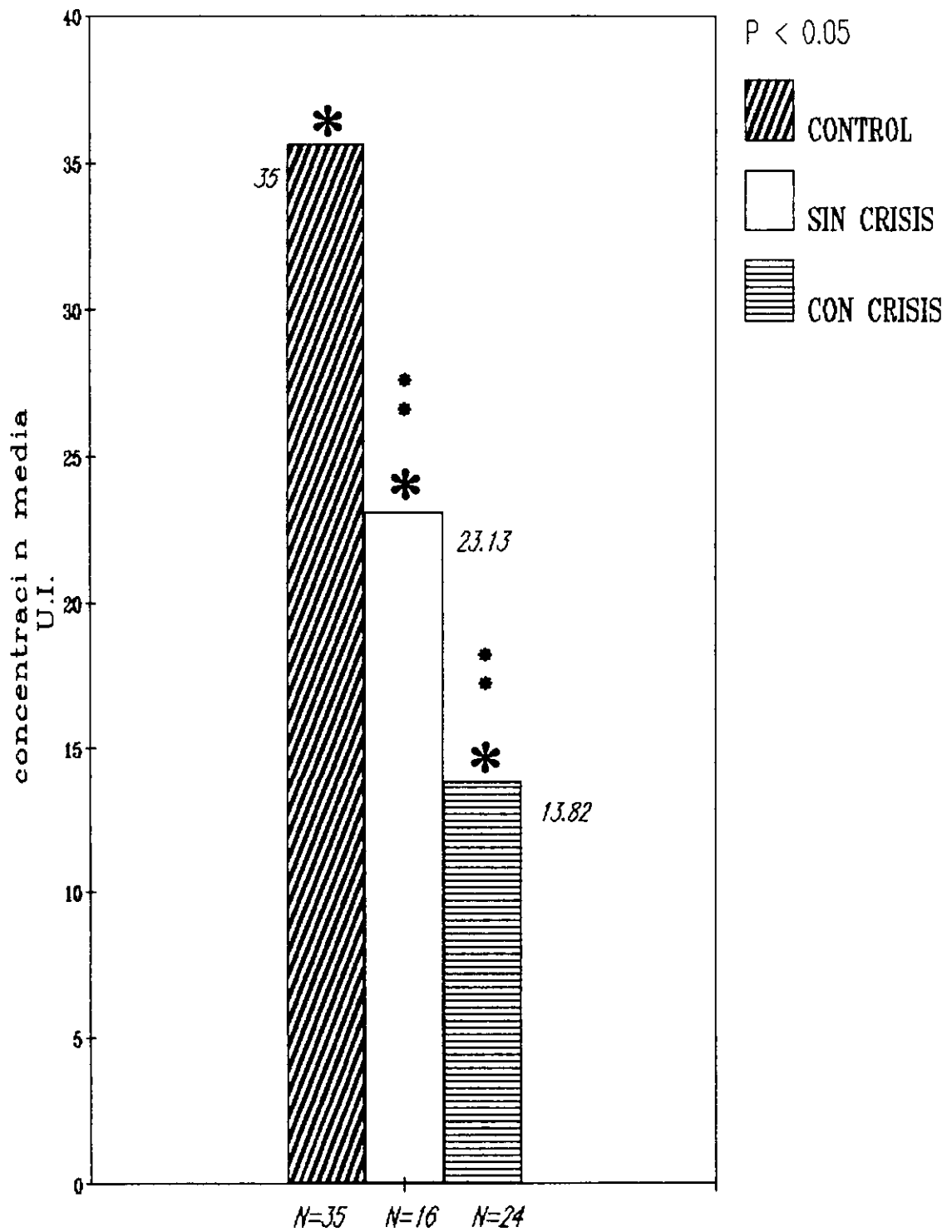


TABLA 12

INFLUENCIA DE ANTECEDENTES PERSONALES DE HABER  
PADECIDO OTRAS CRISIS CONVULSIVAS EN LA NEUROTRANSMISION

NEUROTRANSMISORES	CON ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS	SIN ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS	P
OCTOPAMINA	N = 21 2.30 ± 0.66 r:1.37 - 3.36	N = 16 2.56 ± 0.92 r:1.75 - 4.73	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 21 5.70 ± 2.20 r: 1.7 - 8.5	N = 15 5.43 ± 2.19 r: 2.1 - 8.5	n.s.
NORADRENALINA	N = 22 0.036 ± 0.029 r:0.006-0.142	N = 17 0.038 ± 0.041 r:0.002-0.186	n.s.
ADRENALINA	N = 22 0.003 ± 0.003 r:0.002-0.042	N = 16 0.016 ± 0.012 r:0.002-0.031	n.s.
DOPAMINA	N = 22 0.380 ± 0.202 r:0.120-0.992	N = 15 0.433 ± 0.237 r:0.125-0.815	n.s.

### 6.2.2).- ACIDO HOMOVANILICO.

El subgrupo que presentó antecedentes personales de otras convulsiones (N= 21 casos) tuvo una excreción media de ACIDO HOMOVANILICO de  $5.90 \pm 1.94$  gammas/mg creatinina (rango: 2.54 - 9.0). El subgrupo que carecía de dichos antecedentes (N= 15 pacientes) presentó una excreción media de  $5.06 \pm 1.20$  gammas/mg de creatinina (r: 2.4 - 7.5).

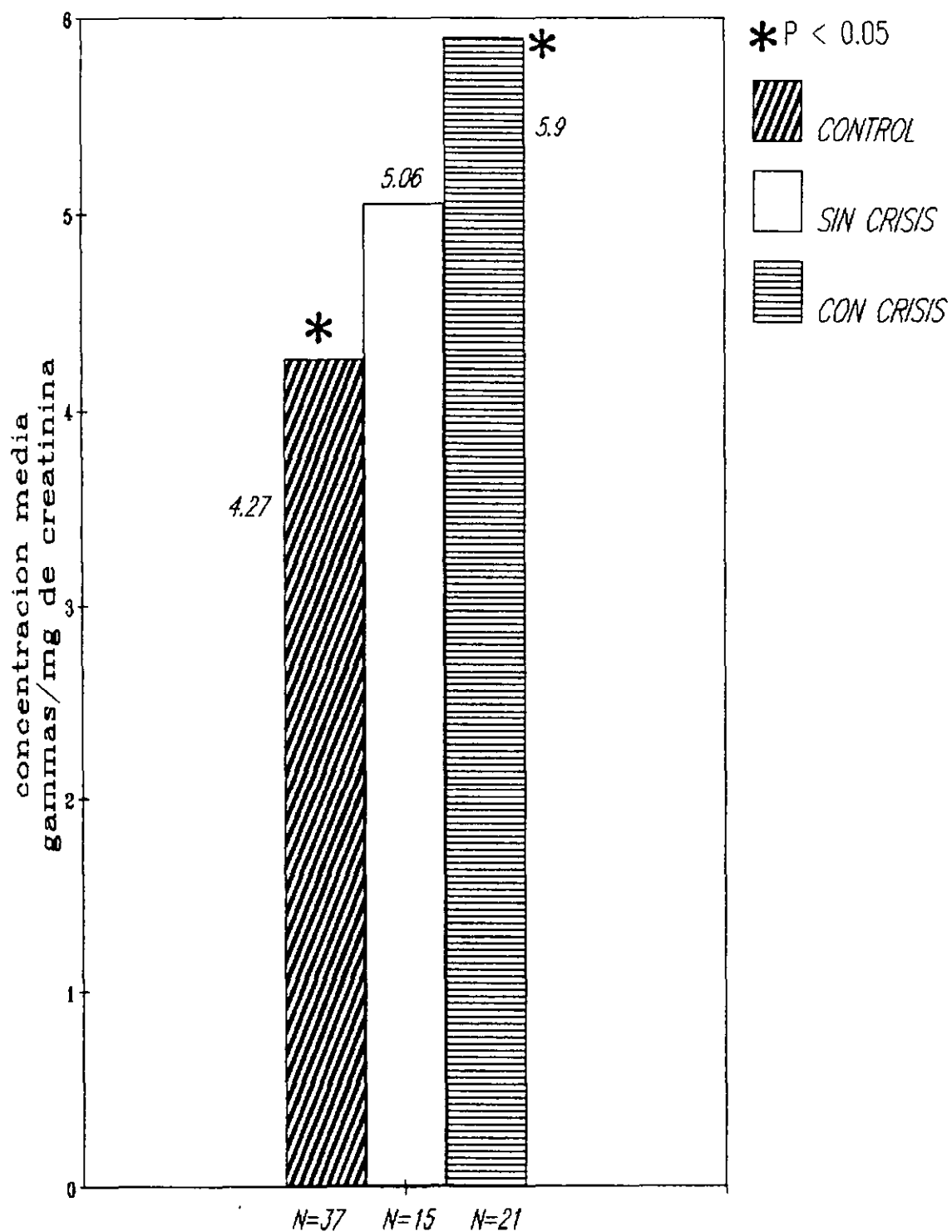
El grupo CONTROL presentó una excreción media de  $4.27 \pm 1.1$  gammas/mg creatinina, y un rango de 2.7 - 7.1 gammas/mg de creatinina.

El análisis estadístico demostró diferencias estadísticamente significativas para una  $p < 0.05$  exclusivamente entre el grupo CONTROL y el subgrupo con antecedentes personales de haber padecido otras Crisis Epilépticas, además de las AUSENCIAS típicas (figura 18).

### 6.2.3).- 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

La excreción media de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO en el subgrupo que presentaba antecedentes personales de otras Crisis Convulsivas (22 casos) fué de  $6.2 \pm 2.2$  gammas/mg de creatinina, (rango: 4.20 - 10.0). Por el contrario en el subgrupo que carecía de dichos antecedentes (16 pacientes), la excreción media fué de  $5.5 \pm 2.32$  gammas/mg de creatinina, con valores en un rango de 3.7 - 12.2 gammas/mg creatinina; mientras que en el grupo CONTROL fué de  $4.74 \pm 1.42$  gammas/mgr de creatinina (r: 3.1 - 11.7).

FIGURA 18  
ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS COMICIALES  
ACIDO HOMOVANILICO



El análisis estadístico demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas, al nivel de  $p < 0.05$ , entre el grupo Control y los pacientes del GRUPO 2 con antecedentes de otras Crisis Convulsivas, exclusivamente (figura 19).

#### 6.2.4).- SEROTONINA.

La excreción media de SEROTONINA en el grupo con antecedentes personales de Crisis Convulsivas ( 21 casos) fué de  $8.45 \pm 4.0$  gammas/mg de creatinina (r: 4 - 20.8); y de  $7.41 \pm 4.42$  gammas/mg de creatinina (rango: 1.2 - 11.9 ) en el grupo sin dichos antecedentes (16 pacientes).

La excreción media en el grupo CONTROL fué de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mg de Creatinina, con valores en un rango de 0.6 - 10.2 gammas/mg creatinina.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas al nivel de  $p > 0.05$  en todas las comparaciones realizadas (figura 20).

En resumen, al comparar la Neurotransmisión en los pacientes del GRUPO 2, que tenían antecedentes personales de otras Crisis Convulsivas, con los obtenidos en aquellos que carecían de dichos antecedentes; y ambos a su vez con respecto al grupo CONTROL encontramos:

- 1).- Aumento de la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO y de ACIDO HOMOVANILICO, estadísticamente significativo en los pacientes

afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA con antecedentes personales de otras Crisis Convulsivas, con respecto a los sujetos del grupo CONTROL, pero no así con respecto a los sujetos del GRUPO 2 sin dichos antecedentes.

- 2).- Aumento estadísticamente significativo de la excreción de SEROTONINA en ambos grupos de pacientes afectados de EPILEPSIA-AUSENCIA respecto a los sujetos controles.
- 3).- Disminución en la concentración de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, en los pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA, con respecto a los sujetos controles; siendo ésta mucho más acusada en aquellos pacientes del GRUPO 2 que además tenían antecedentes personales de Crisis Epilépticas.

#### 7).- INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO.

A fin de estudiar la posible influencia de un buen control crítico en la Neurotransmisión, comparamos los valores obtenidos de los distintos Neurotransmisores, entre los pacientes del GRUPO 2, que habían presentado Crisis de AUSENCIA en los 15 días previos a la determinación de los Neurotransmisores (30 casos), con respecto a aquellos que tenían control crítico (10 casos) durante este tiempo, y ambos respecto al grupo CONTROL (40 casos).

Los resultados obtenidos los expresamos continuación:

##### 7.1).- DETERMINACIONES SANGUINEAS

FIGURA 19

ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS COMICIALES  
ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO

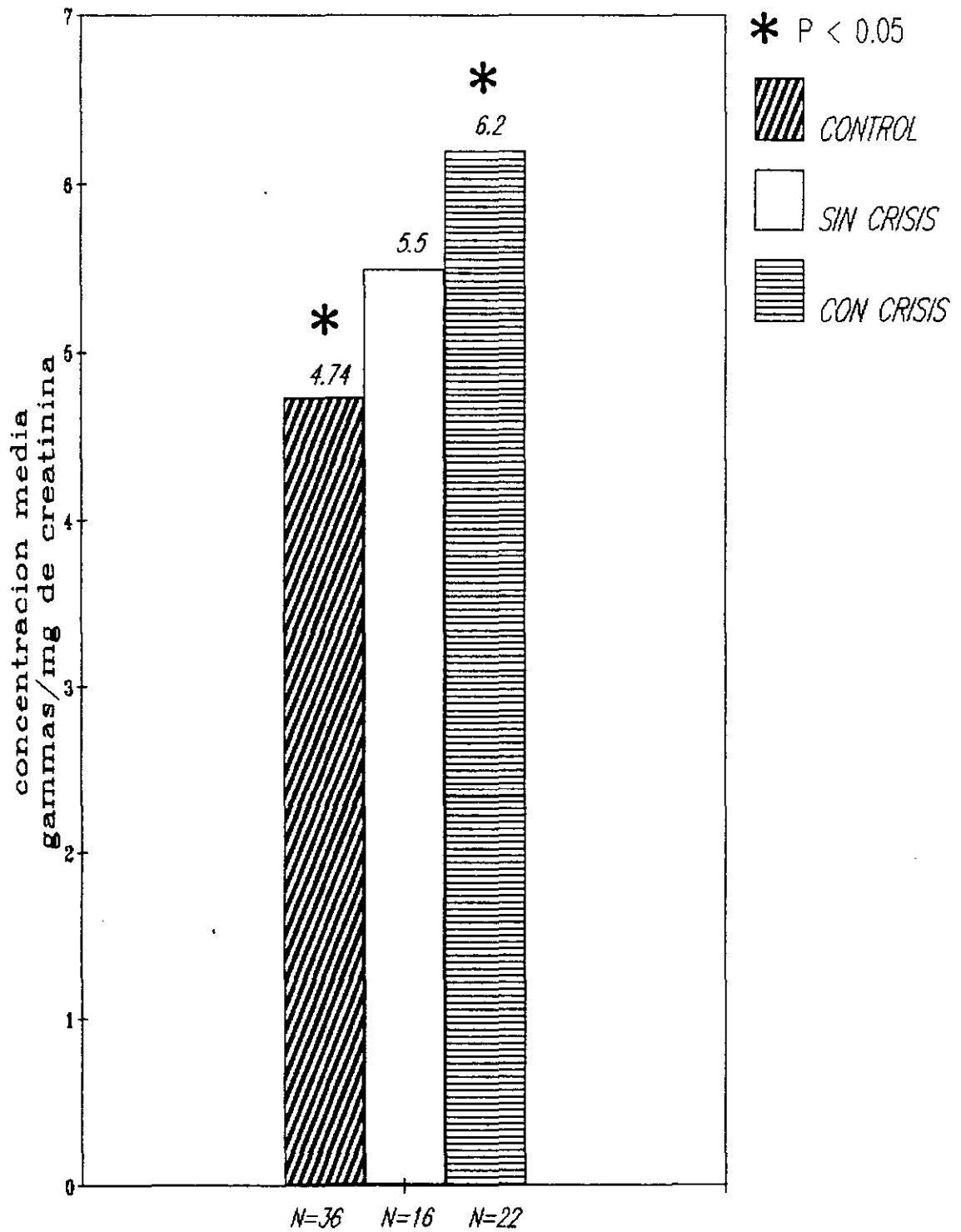
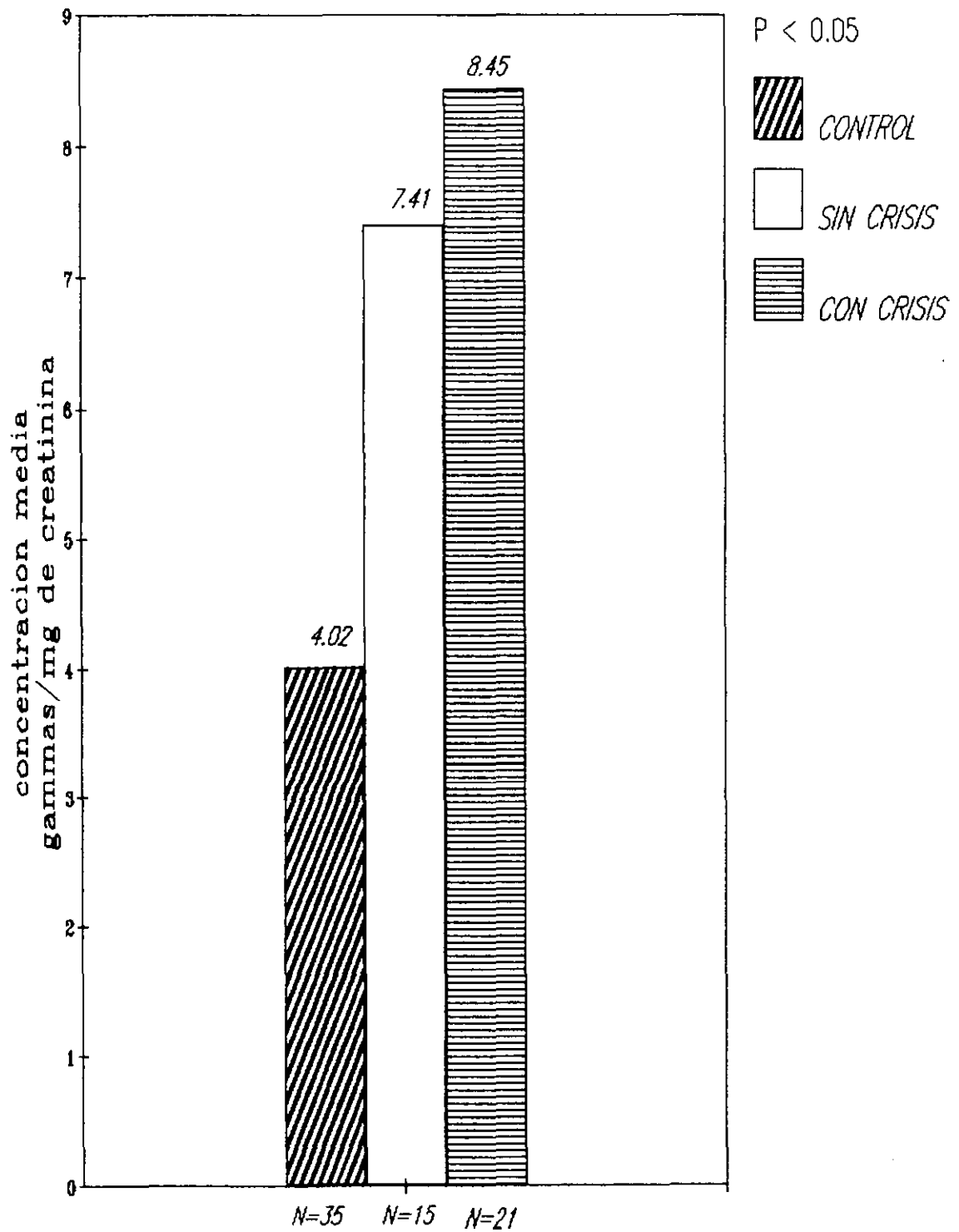




FIGURA 20  
ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS COMICIALES  
SEROTONINA



### 7.1.1).- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Los casos que presentaron Crisis de AUSENCIA en los 15 días previos a la determinación de los Neurotransmisores, presentaron una concentración media de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA de  $14.27 \pm 9.66$  U.I. (27 casos), con valores en un rango de 2.0 - 45.8 U.I.; mientras que en los sujetos del GRUPO 2 con CONTROL CRITICO (10 casos) la concentración media fué de  $27.50 \pm 20.11$  U.I. (rango: 6.7-65.3 U.I.). El grupo CONTROL (35 casos) presentó una tasa media de  $35.67 \pm 14.13$  U.I.

El análisis estadístico puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas, para una  $p < 0.05$  entre ambos subgrupos (con control crítico y sin control crítico) del Grupo 2; y entre el grupo CONTROL y los pacientes del GRUPO 2 SIN CONTROL CRITICO, con igual nivel de significación ( $p < 0.05$ ) (figura 21).

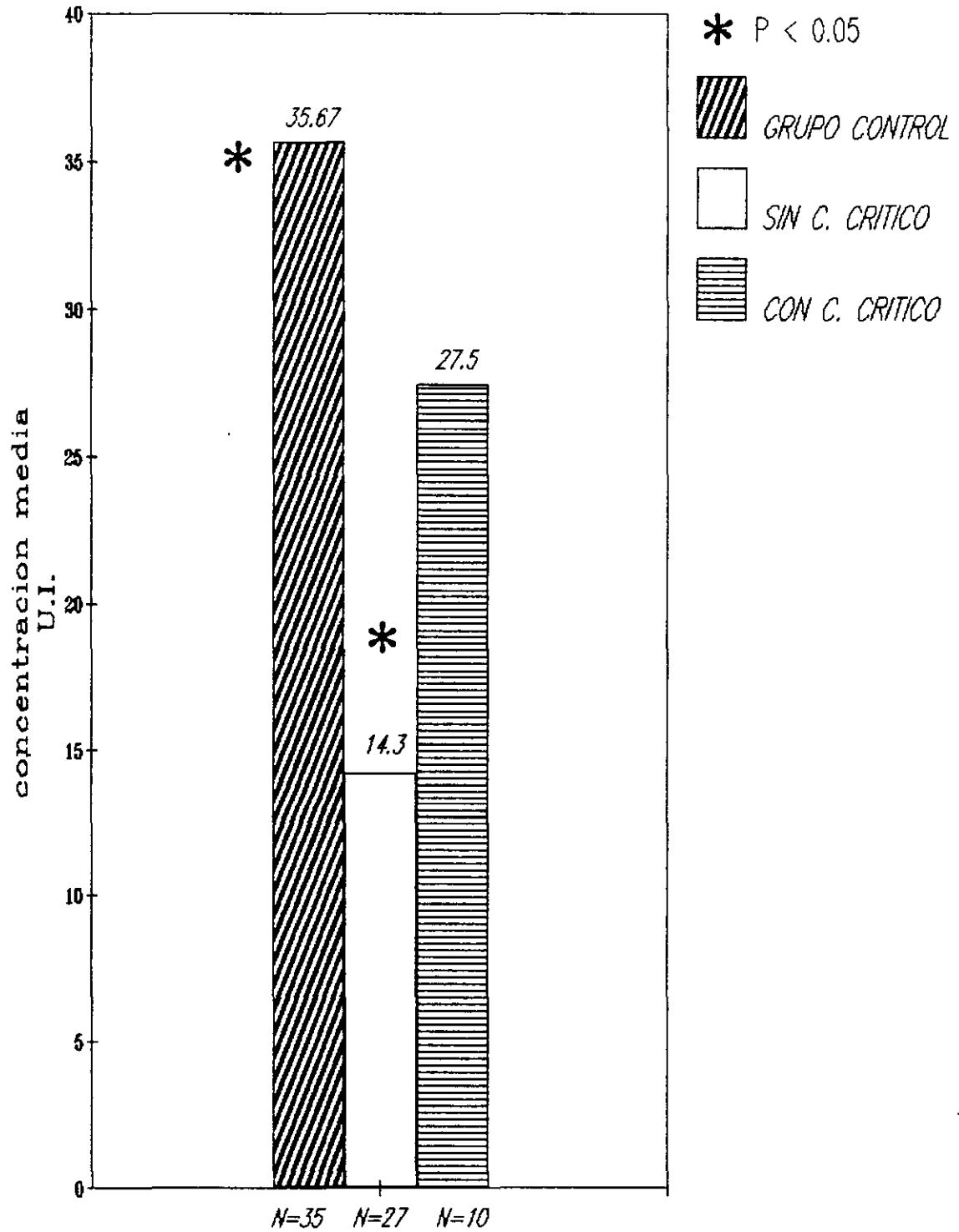
### 7.1.2).- OCTOPAMINA.

El estudio de la OCTOPAMINA sérica no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna relaciones estudiadas entre los 3 grupos considerados. Los resultados se muestran en la tabla n° 13.

## 7.2).- METABOLITOS URINARIOS.

### 7.2.1).- ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, ADRENALINA, y DOPAMINA.

FIGURA 21  
**INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO**  
**DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**



**TABLA 13**

**INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO EN LA NEUROTRANSMISION**

NEUROTRANSMISORES	CRISIS	NO CRISIS	P
OCTOPAMINA	N = 28 2.36 ± 0.75 r: 1.3 - 4.7	N = 10 2.50 ± 0.87 r: 2.2 - 3.1	n.s.
AC.VANILMANDELICO	N = 28 5.37 ± 2.14 r: 1.7 - 7.5	N = 8 5.08 ± 2.38 r: 3.6 - 8.5	n.s.
NORADRENALINA	N = 28 0.053 ± 0.098 r:0.002-0.186	N = 9 0.051 ± 0.038 r:0.004-0.142	n.s.
ADRENALINA	N = 29 0.014 ± 0.010 r:0.002-0.042	N = 9 0.003 ± 0.008 r;0.002-0.026	n.s.
DOPAMINA	N = 28 0.466 ± 0.289 r:0.120-0.787	N = 9 0.466 ± 0.289 r:0.243-0.992	n.s.

El estudio de estas sustancias excretadas por orina, no mostró diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones realizadas entre los pacientes del GRUPO 2, con o sin Control Crítico, y los del GRUPO 1. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla n° 13.

#### 7.2.2).- ACIDO HOMOVANILICO.

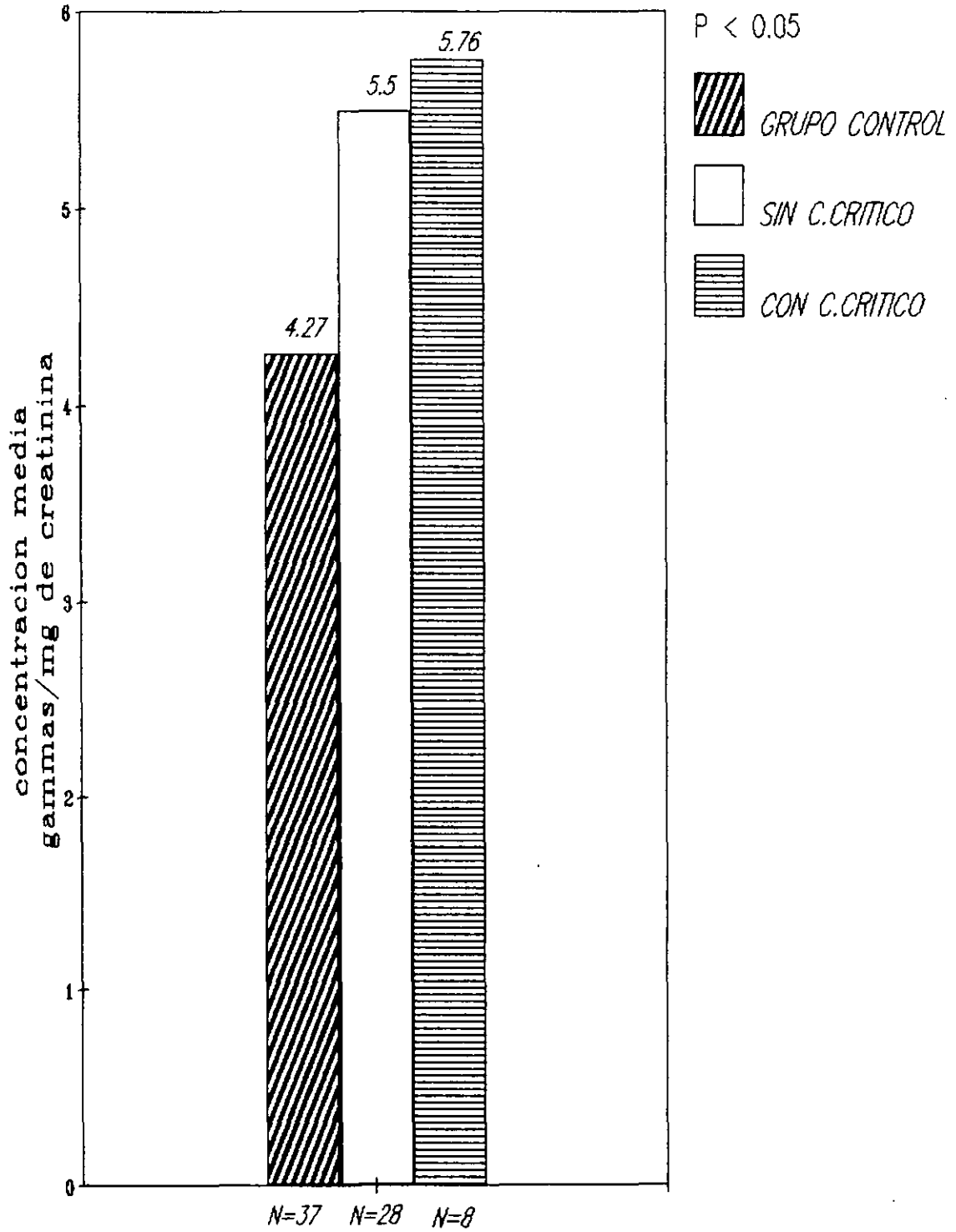
La excreción media de ACIDO HOMOVANILICO en los pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA SIN CONTROL CRITICO (28 casos) fué de  $5.50 \pm 1.73$  gammas/mg de creatinina (r: 2.4 - 8.5). En los sujetos que presentaban CONTROL CRITICO (8 casos) fué de  $5.76 \pm 1.83$  gammas/mg de creatinina (r: 3.7 - 9.0). En los sujetos del GRUPO CONTROL (37 casos) fué de  $4.27 \pm 1.1$  gammas/mg de creatinina (r: 2.7 - 7.1).

El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los valores obtenidos en el grupo CONTROL y los obtenidos en los pacientes CON y SIN CONTROL CRITICO, a un nivel de significación de  $p < 0.05$  en ambos casos. No existían diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de ambos subgrupos del GRUPO 2 (figura 22).

#### 7.2.3).- 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

La excreción media de 5-HIDROXI-INDOLACETICO, en el subgrupo de pacientes SIN CONTROL CRITICO (29 casos) fué de  $6.07 \pm 2.09$  gammas/mg de creatinina, (r: 3.7 - 12.2); frente a  $5.64 \pm 1.32$  gammas/mg de creatinina

FIGURA 22  
INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO  
ACIDO HOMOVANILICO



(r: 3.5 - 10.8) obtenido en el subgrupo CON CONTROL CRITICO (9 pacientes). El grupo CONTROL presentó una excreción media de  $4.74 \pm 1.42$  gammas/mg de creatinina (r: 3.1 - 11.7).

El análisis estadístico mostró diferencias significativas al nivel de  $p < 0.05$ , entre el grupo CONTROL, y el subgrupo SIN CONTROL CRITICO; y no existiendo diferencias estadísticas entre ambos subgrupos (figura 23).

#### 7.2.4).- SEROTONINA.

El grupo CONTROL (35 casos) mostró una excreción media de SEROTONINA de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mg de creatinina (r: 0.6 - 10.2). En el subgrupo SIN CONTROL CRITICO (28 pacientes) ésta fué de  $7.63 \pm 3.66$  gammas/mg de creatinina (r: 1.2 - 17.5), mientras que en el subgrupo en el que existía CONTROL CRITICO (9 casos), la excreción media de SEROTONINA, se elevada hasta  $9.17 \pm 4.83$  gammas / mg de creatinina (r: 4.0 - 20.8).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos entre sí. Por el contrario al comparar los resultados de cada uno de los subgrupos (CON Y SIN CONTROL CRITICO) con los valores obtenidos en el grupo CONTROL, se comprobaba la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en ambos casos, para una  $p < 0.05$  (figura 24).

En resumen, al subdividir el GRUPO 2 (sujetos con EPILEPSIA-AUSENCIA) en dos subgrupos (CON

FIGURA 23  
**INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO**  
**ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO**

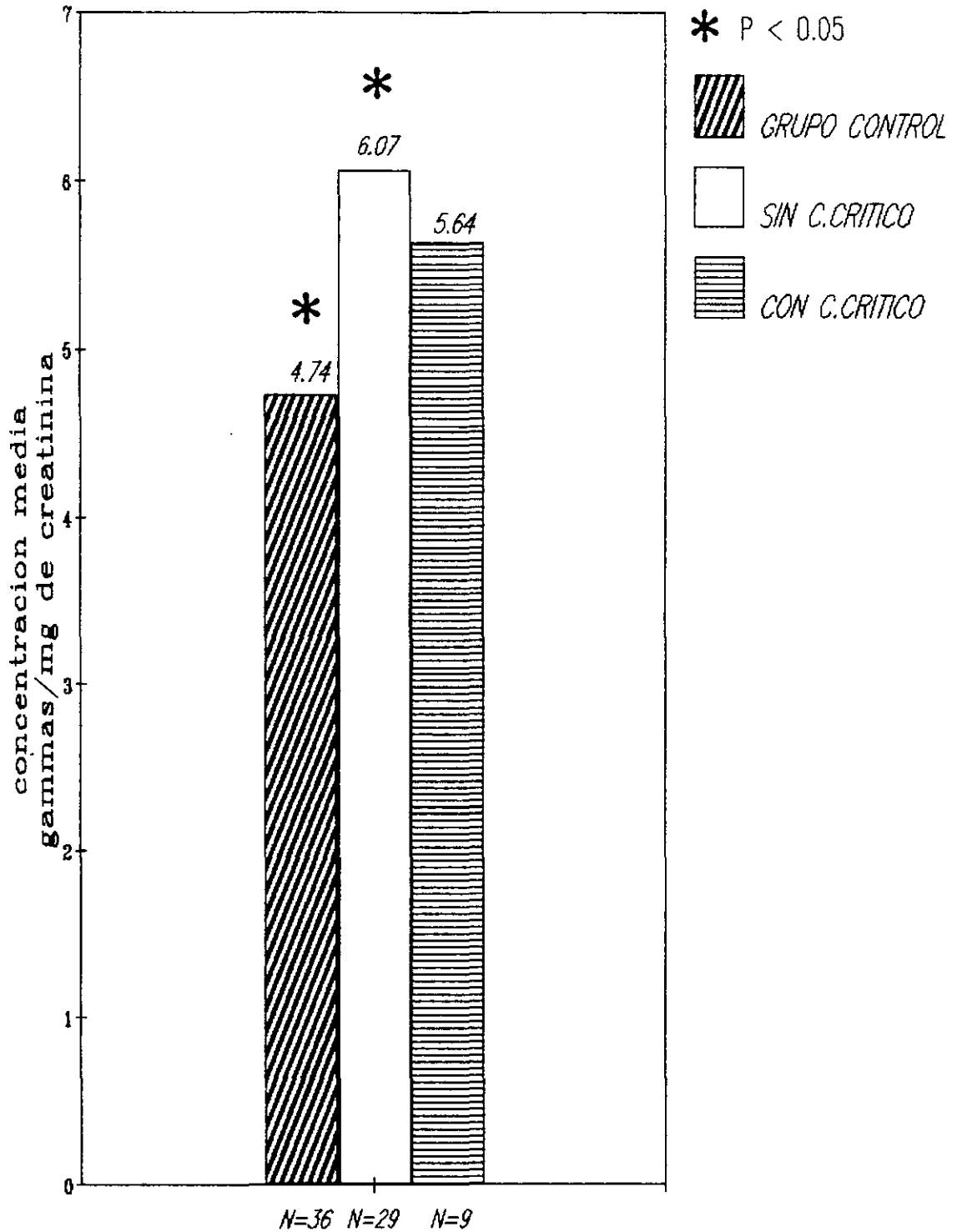
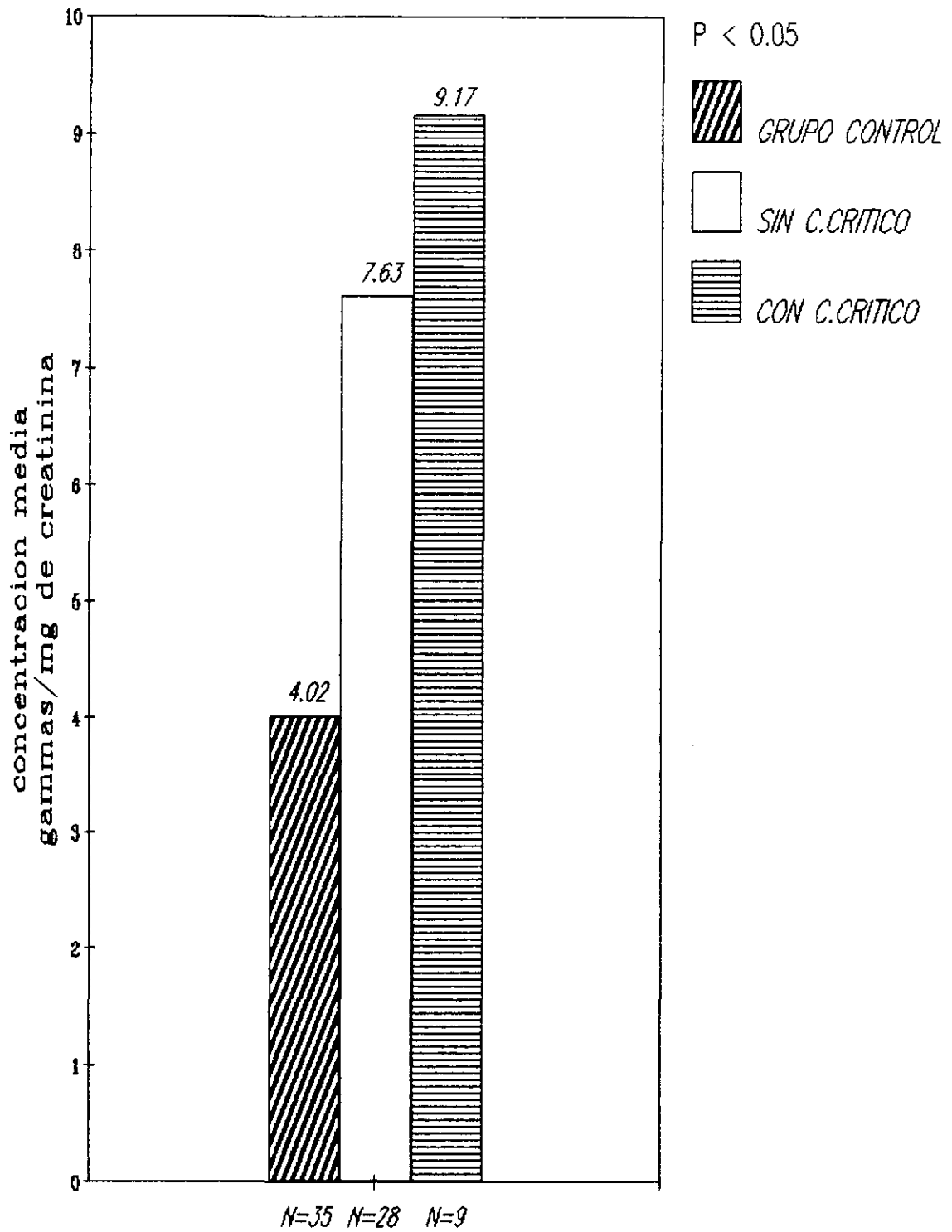




FIGURA 24  
INFLUENCIA DEL CONTROL CRITICO  
SEROTONINA



CONTROL CRITICO y SIN CONTROL CRITICO), y comparar los resultados, con los obtenidos en el grupo CONTROL, observamos:

- 1).- La DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA presenta unas concentraciones séricas inferiores en los pacientes SIN CONTROL CRITICO, que en aquellos que lo tienen. Estos últimos no presentan diferencias significativas respecto al grupo CONTROL.
- 2).- La excreción urinaria de ACIDO HOMOVANILICO, es más elevada en el grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA con respecto al grupo CONTROL, independientemente del Control Crítico de los pacientes.
- 3).- La excreción urinaria de 5-HIDROXI-INDOLACETICO es más elevada en aquellos pacientes con EPILEPSIA-AUSENCIA SIN CONTROL CRITICO de su enfermedad.
- 4).- La excreción urinaria de SEROTONINA es más elevada en los pacientes afectados de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, independientemente del Control Crítico de su enfermedad.

**8).- INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN LA NEUROTRANSMISION.**

Para investigar la posible influencia del tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad sobre la Neurotransmisión, con independencia del Control Crítico de la misma, hemos dividido el GRUPO 2 (pacientes afectados de EPILEPSIA-AUSENCIA), en varios subgrupos según el tiempo de evolución de la enfermedad.

Estos han sido:

- 1)- Hasta un año de evolución (23 casos).
- 2)- Más de un año de evolución (17 casos).
- 3)- Menos de 6 meses de evolución (15 casos).
- 4)- Entre 6 y 12 meses de evolución (8 casos).

Hemos efectuado en cada Neurotransmisor estudiado las siguientes comparaciones: entre los subgrupos 1 y 2, 3 y 2, 4 y 2; y a su vez cada uno de ellos con respecto al grupo CONTROL.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

#### 8.1).- DETERMINACIONES SERICAS.

##### 8.1.1).- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Se determinó en 21 pacientes con una evolución de su enfermedad de hasta un año. Presentaron unas concentraciones que oscilaron entre 2.2 y 47.2 U.I., con una concentración media de  $16.65 \pm 12.58$  U.I. En el subgrupo con una evolución de la enfermedad superior al año la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA fué determinada en 16 pacientes, que presentaron una concentración media de  $19.57 \pm 16.53$  U.I. (r: 2 - 65.3 U.I.). Aquellos con una evolución inferior a 6 meses (15 casos) tuvieron una concentración media de  $14.88 \pm 11.33$  U.I., oscilando los valores obtenidos entre 2.2 y 45.8 U.I. Finalmente aquellos pacientes con una evolución comprendida entre los 6 y 12 meses (7 casos) tenían una concentración media de  $20.02 \pm 14.37$  U.I., con un rango de 3 - 47.2 U.I.

En el grupo CONTROL se obtuvo una concentración media de  $35.67 \pm 14.13$  U.I., con rango de 13 - 73.7 U.I.

Realizado el estudio estadístico se constató la existencia de diferencias estadísticamente significativas, en todos los subgrupos considerados, con respecto al grupo CONTROL, al nivel de significación de  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.0005$ , y  $p < 0.01$  respectivamente (figuras 25 y 26).

No se apreciaron diferencias significativas en el resto de las comparaciones realizadas (1 - 2, 3 - 2, y 4 - 2).

#### 8.1.2).- OCTOPAMINA:

El estudio de la OCTOPAMINA sérica no mosró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las relaciones estudiadas (tablas 14 y 15).

#### 8.2).- DETERMINACIONES URINARIAS.

##### 8.2.1).- ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, ADRENALINA, DOPAMINA.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, para ninguna de estas sustancias en las comparaciones realizadas, tanto entre los diversos subgrupos de tiempo de evolución de la enfermedad, como entre éstos con respecto al grupo control (tablas 14 y 15).

FIGURA 25

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**

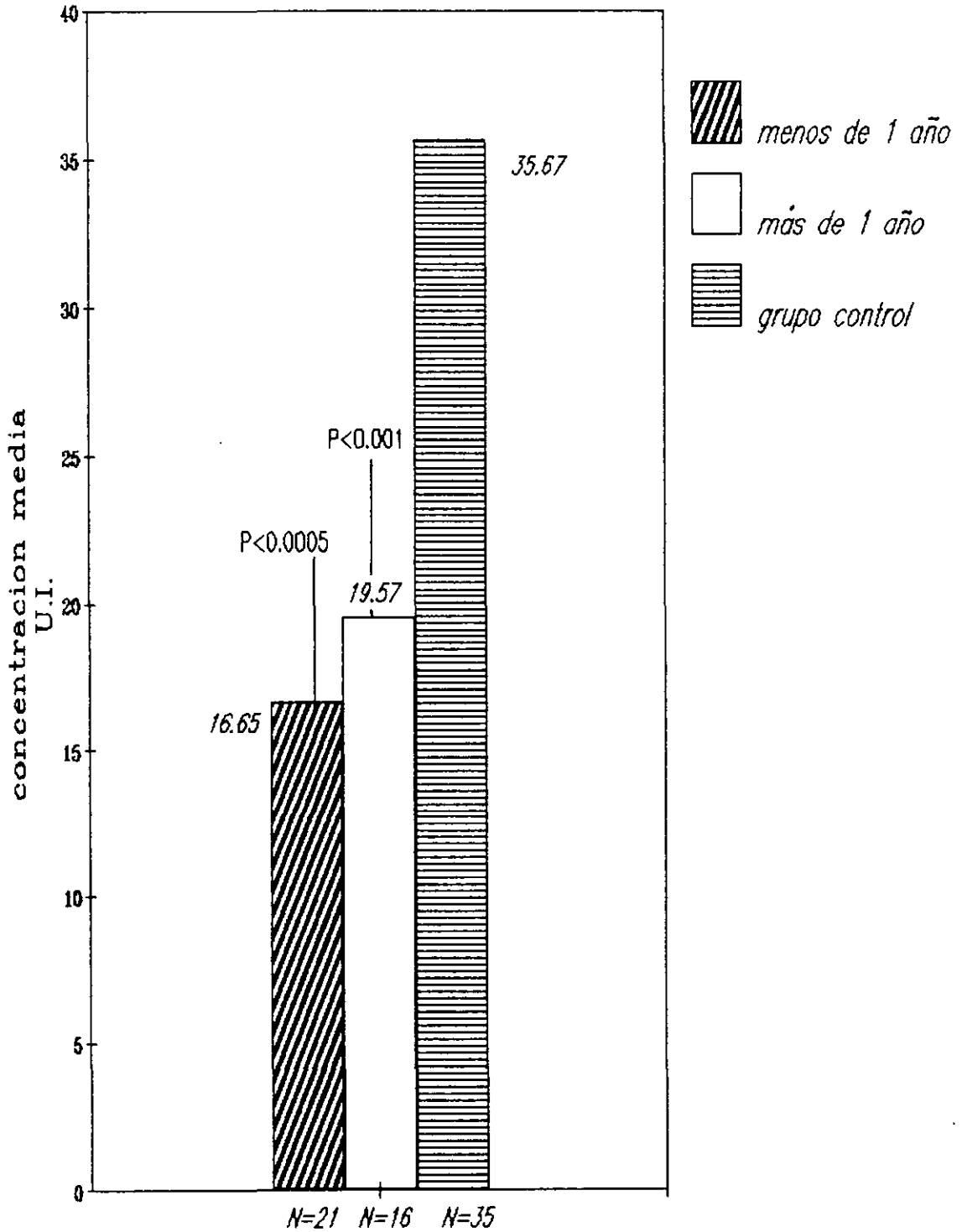
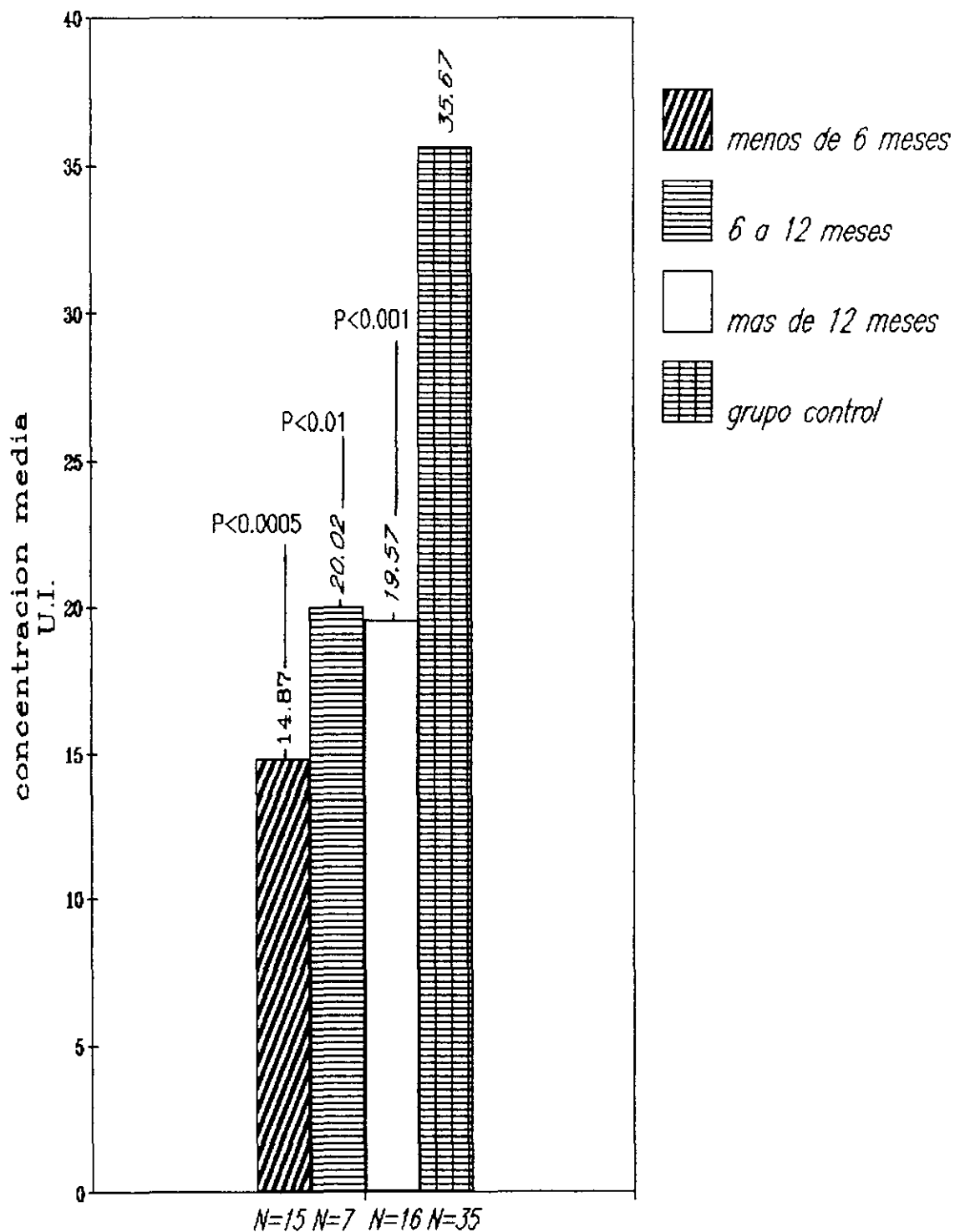


FIGURA 26

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD  
DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**



**TABLA 14**

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**EN LA NEUROTRANSMISION**

NEUROTRANSMISORES	EVOLUCION MENOR DE 6 MESES	EVOLUCION DE 6 A 12 MESES	P
OCTOPAMINA	N = 15 2.42 ± 0.43 r:1.8 - 3.05	N = 8 2.70 ± 0.91 r:1.7 - 4.70	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 14 6.39 ± 1.47 r:3.8 - 8.50	N = 8 5.27 ± 2.48 r:1.7 - 8.50	n.s.
NORADRENALINA	N = 14 0.035 ± 0.022 r:0.008-0.087	N = 8 0.038 ± 0.017 r:0.009-0.057	n.s.
ADRENALINA	N = 14 0.012 ± 0.010 r:0.003-0.042	N = 8 0.016 ± 0.013 r:0.002-0.040	n.s.
DOPAMINA	N = 14 0.338 ± 0.143 r:0.120-0.580	N = 7 0.522 ± 0.176 r:0.258-0.787	n.s.

TABLA 15

INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD  
EN LA NEUROTRANSMISION (cont.)

NEUROTRANSMISORES	EVOLUCION HASTA 1 AÑO	EVOLUCION MAS DE 1 AÑO	P
OCTOPAMINA	N = 22 2.51 ± 0.64 r:1.7 - 4.70	N = 16 2.41 ± 0.71 r:1.3 - 3.03	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 22 5.68 ± 2.28 r:1.7 - 8.50	N = 14 5.70 ± 2.23 r:3.4 - 8.50	n.s.
NORADRENALINA	N = 22 0.035 ± 0.020 r:0.008-0.087	N = 16 0.045 ± 0.040 r:0.004-0.186	n.s.
ADRENALINA	N = 22 0.013 ± 0.011 r:0.002-0.042	N = 16 0.012 ± 0.009 r:0.002-0.029	n.s.
DOPAMINA	N = 22 0.405 ± 0.184 r:0.120-0.787	N = 14 0.435 ± 0.240 r:0.125-0.992	n.s.



### 8.2.2).- 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

La excreción urinaria de 5-HIDROXI-INDOLACETICO fué determinada en 22 pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad epiléptica de hasta 1 año, siendo la excreción media en dichos pacientes de  $5.74 \pm 1.57$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 3.7-10.1 gammas/mg de creatinina.

En aquellos pacientes con una evolución superior a los 12 meses (16 casos) la excreción media fué de  $6.29 \pm 2.24$  gammas/mg de creatinina, (r: 4.2 - 10 ). En aquellos pacientes con menos de 6 meses de evolución (14 casos) la excreción media fué de  $5.30 \pm 1.30$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 4.2 - 7.8 gammas/mg de creatinina, mientras que en los 8 casos que tenían una evolución de la enfermedad epiléptica comprendida entre 6 y 12 meses, presentaban unos valores que oscilaban entre 3.7 y 10.1 gammas/mg de creatinina, con una excreción media de  $6.15 \pm 2.14$  gammas/mg de creatinina.

En el grupo CONTROL (36 casos) por el contrario fué de sólo  $4.74 \pm 1.42$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 3.1 - 11.7.

El estudio estadístico reveló diferencias significativas entre el grupo CONTROL y los subgrupos 1, 2, y 4, pero no con el subgrupo 3. El nivel de significación alcanzado fué de  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ , y  $p < 0.05$  respectivamente. El resto de las comparaciones realizadas no alcanzaron significación estadística (figuras 27 y 28).

FIGURA 27

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO**

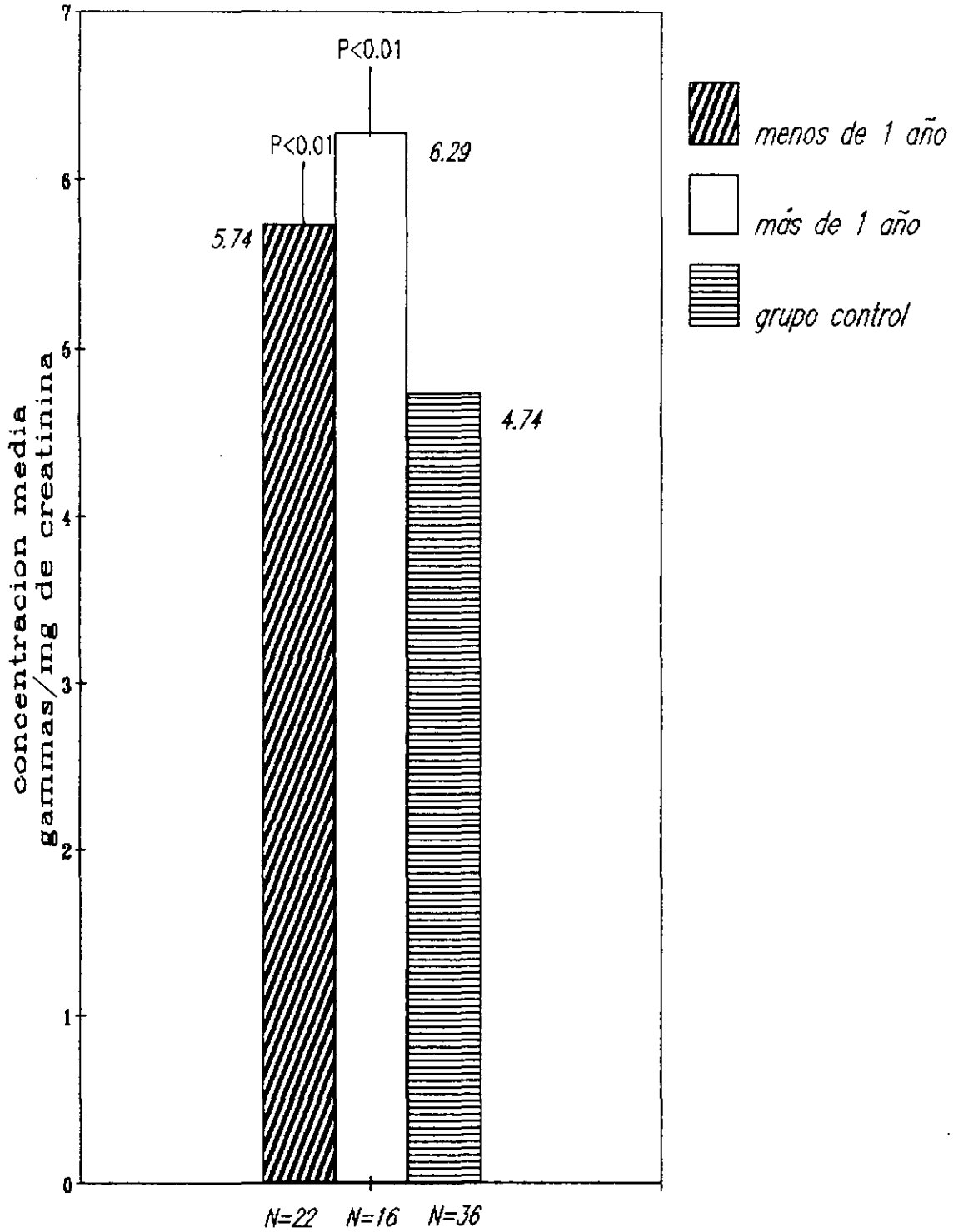
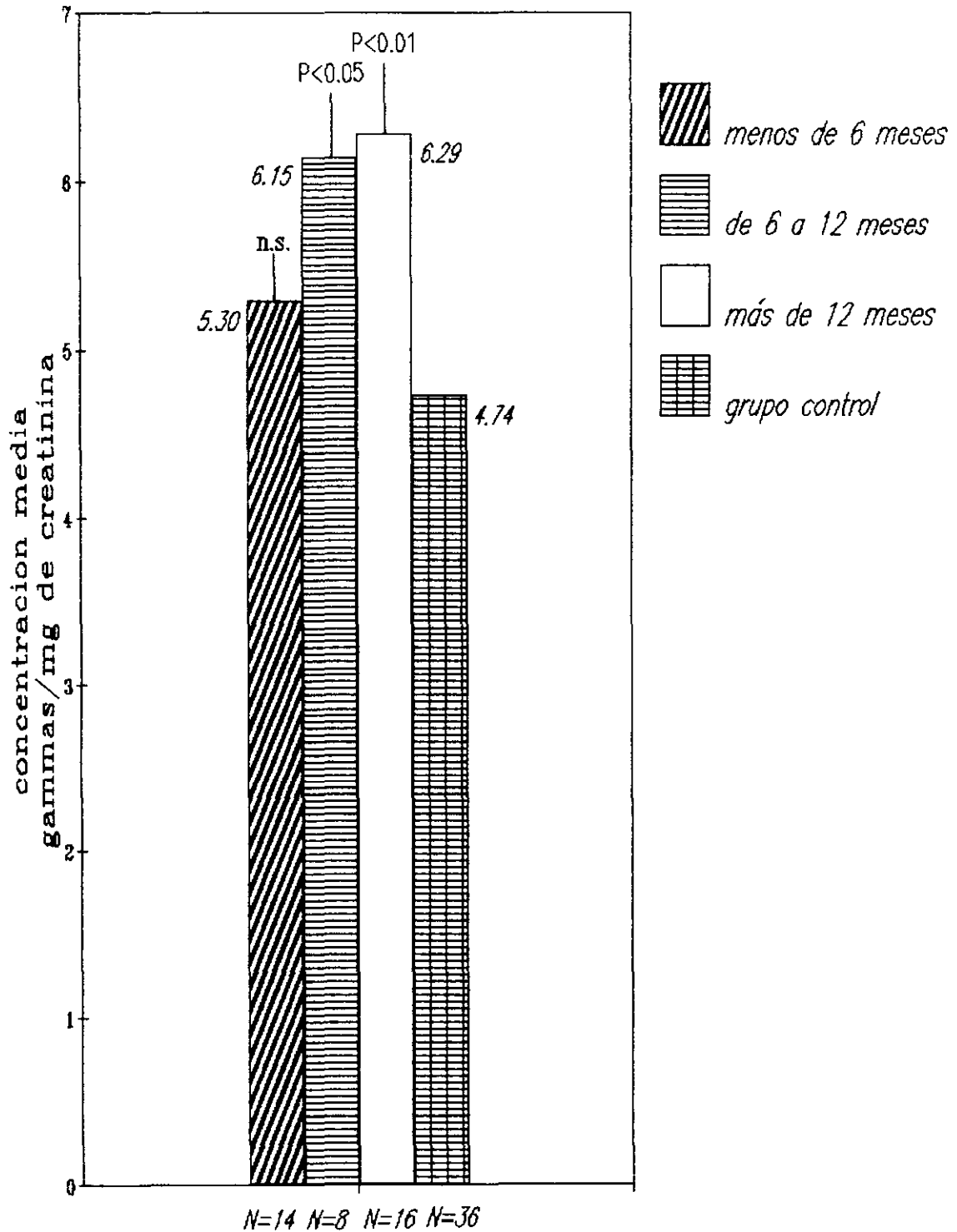


FIGURA 28

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO**



### 8.2.3).- ACIDO HOMOVANILICO:

La excreción media de ACIDO HOMOVANILICO de los 22 pacientes con un tiempo de evolución de su enfermedad hasta 1 año fué de  $5.71 \pm 1.51$  gammas/mg de creatinina, (r: 2.5 - 8.5), mientras que en los 14 pacientes que presentaban una evolución superior al año fué de  $5.57 \pm 1.61$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 2.4 a 7.5 gammas/mgr creatinina. En el subgrupo con menos de 6 meses de evolución del proceso, se determinó la excreción media de ACIDO HOMOVANILICO en 14 casos, siendo ésta de  $4.47 \pm 1.1$  gammas/mg de creatinina, (rango: 2.5 - 6 gammas/mg creatinina). En los 8 pacientes con un tiempo de evolución comprendido entre 6 y 12 meses la excreción media fué de  $6.09 \pm 1.25$  gammas/mgr de creatinina, con valores comprendidos entre 3.8 y 7.9 gammas /mgr creatinina.

En el grupo CONTROL compuesto por 37 pacientes la excreción media fué de  $4.27 \pm 1.1$  gammas/mg de creatinina (r: 2.7 - 7.1).

Analizando estadísticamente estos resultados, se hallaron la siguientes diferencias significativas: Entre el grupo CONTROL y los subgrupos 1, 2, y 4, con unos niveles de significación de  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.001$  y  $p < 0.0005$ , respectivamente.

Igualmente existían diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos 3 y 2 ( (menos de 6 meses de evolución , y más de 1 año de evolución), para una  $p < 0.005$ . No así entre los subgrupos 1 y 2, 4 y 2; y 3 y CONTROL (figuras 29,30 y 31).

FIGURA 29

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**ACIDO HOMOVANILICO**

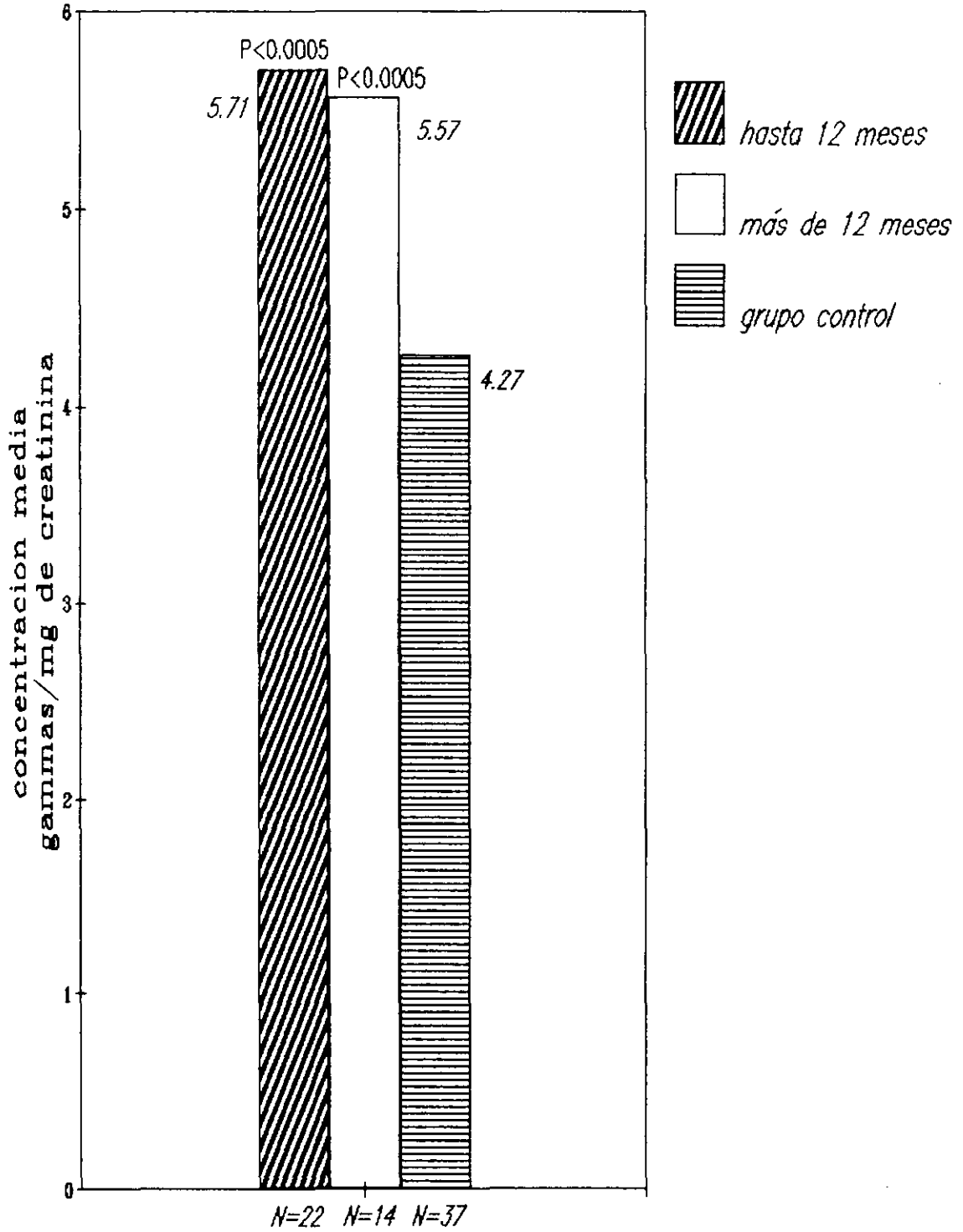


FIGURA 30

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**ACIDO HOMOVANILICO**

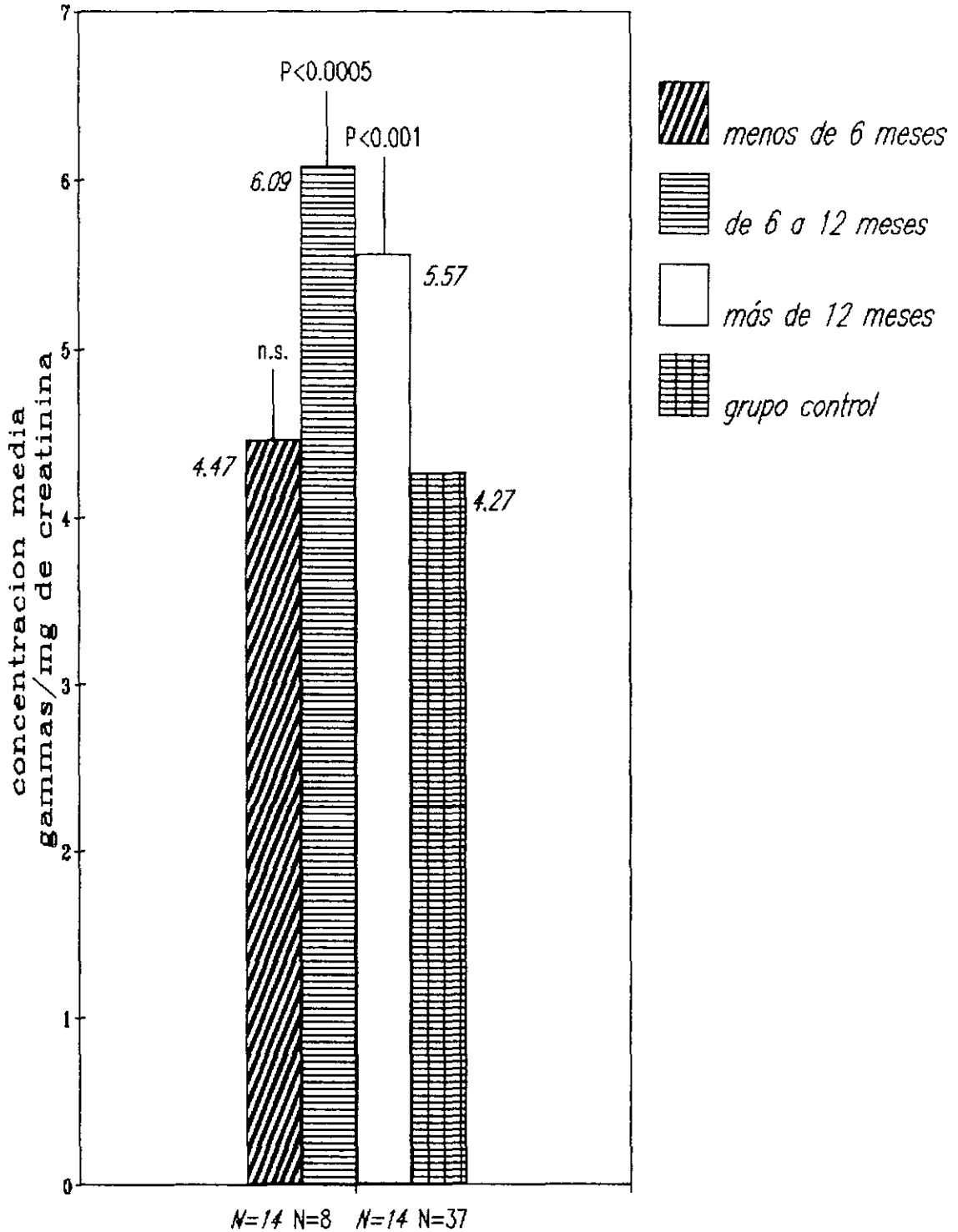
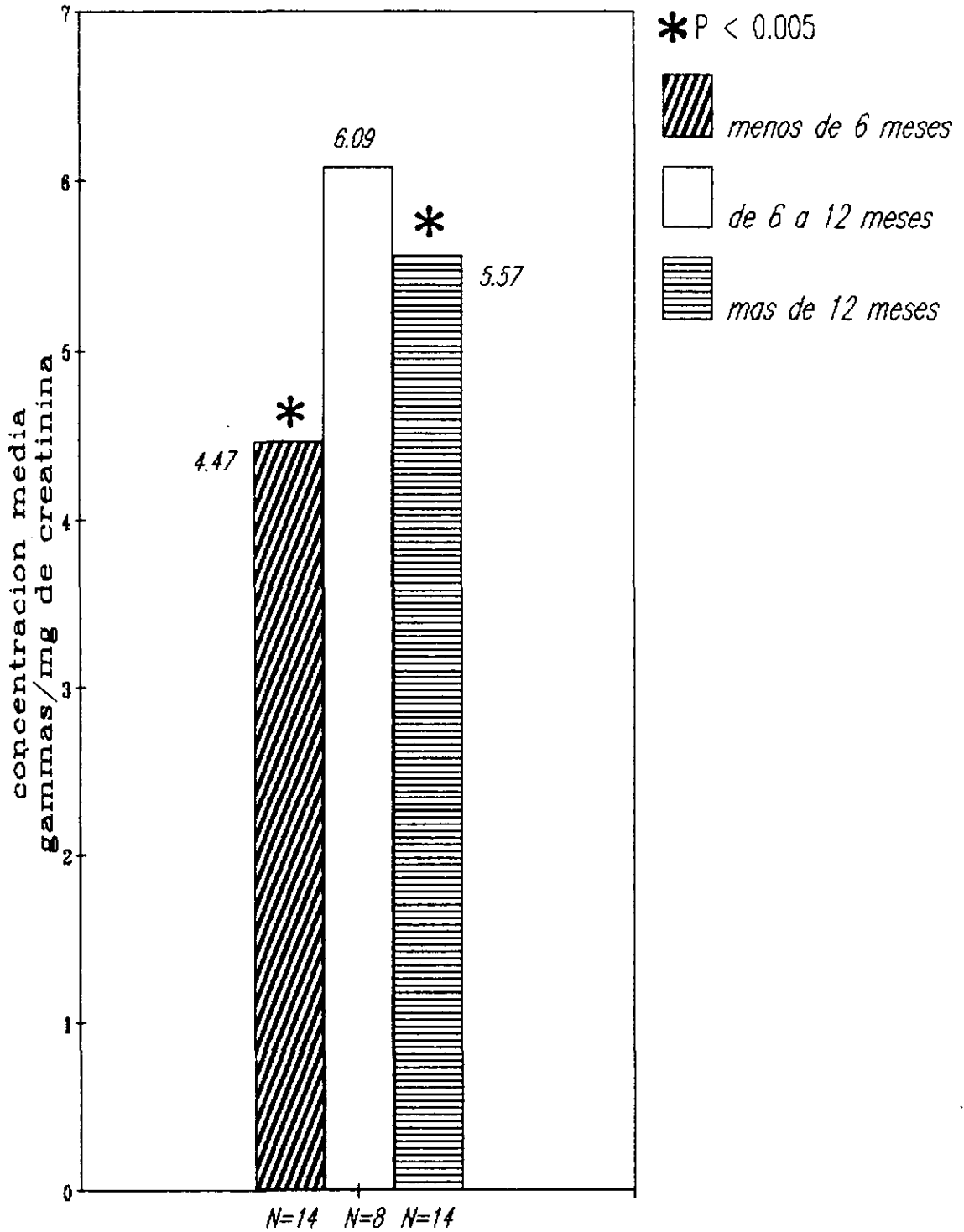


FIGURA 31

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**ACIDO HOMOVANILICO**



#### 8.2.4) .- SEROTONINA.

La excreción de SEROTONINA fué determinada en 21 pacientes con un tiempo de evolución de su enfermedad de hasta un año, siendo la media de  $7.13 \pm 2.63$  gammas/mgr de creatinina (r: 2.1 - 11.8), y en 16 pacientes cuya evolución fué superior a los 12 meses, presentando una media de  $9.11 \pm 5.05$  gammas/mgr de creatinina, con un rango de 1.2 - 20.8 gammas/ mgr de creatinina. En los 13 pacientes con una evolución inferior a los 6 meses, la excreción media fué de  $7.27 \pm 2.24$  (r: 4 - 11.8) gammas/mgr de creatinina, y de  $6.65 \pm 3.11$  (r:1.9 - 10.5) gammas/mgr de creatinina en los 8 pacientes cuya evolución estaba comprendida entre 6 y 12 meses.

El grupo CONTROL, compuesto por 35 casos, mostró una media de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mgr de creatinina.

El estudio estadístico evidenció diferencias significativas entre el grupo CONTROL y los subgrupos 1, 2, 3 y 4, a un nivel de significación de  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.0005$ , y  $p < 0.025$  respectivamente (figuras 32 y 33).

El resto de las comparaciones realizadas no evidenciaron diferencias significativas.

En resumen, la influencia del tiempo de evolución de la enfermedad en la Neurotransmisión, se puede concretar en:



FIGURA 32

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**SEROTONINA**

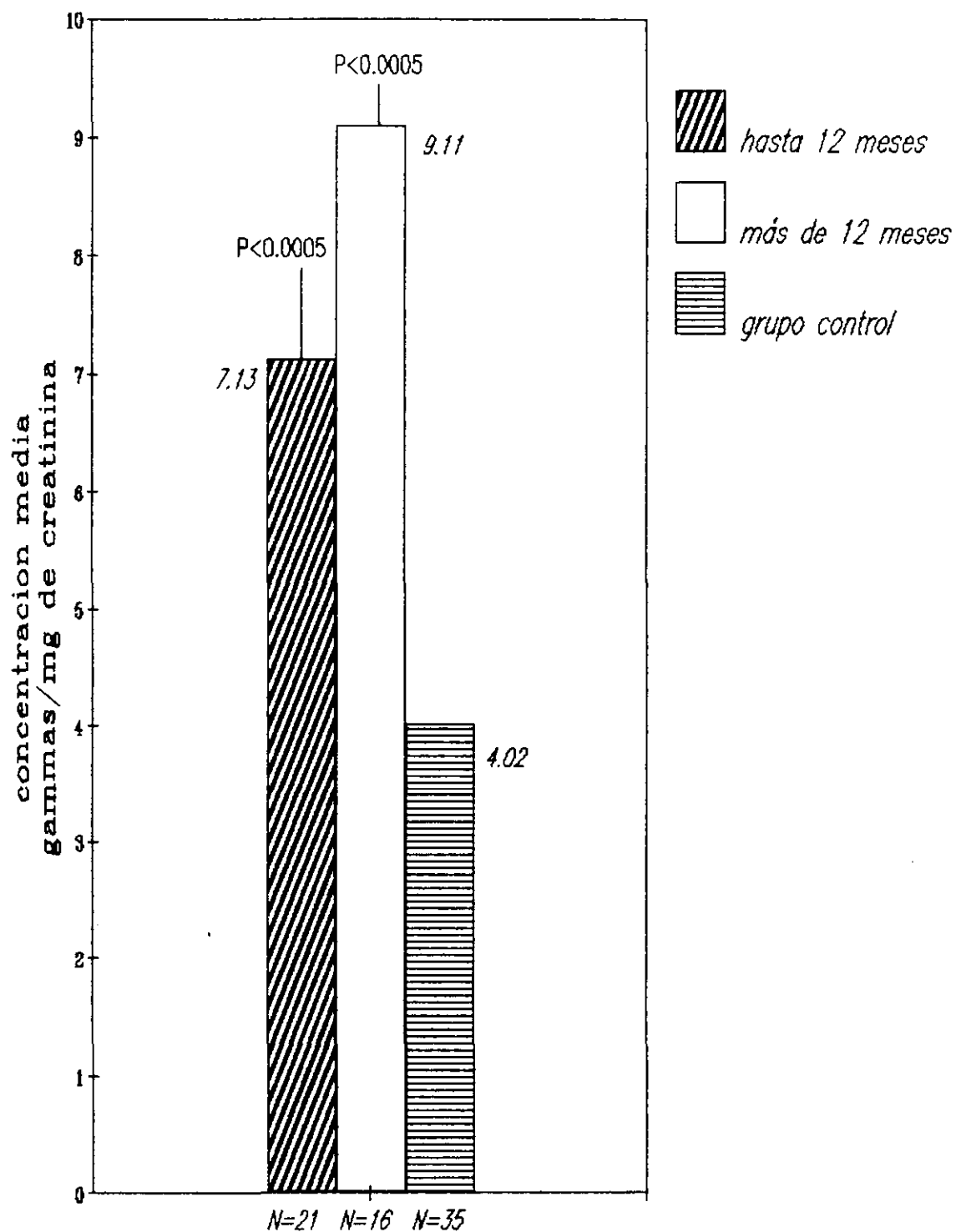
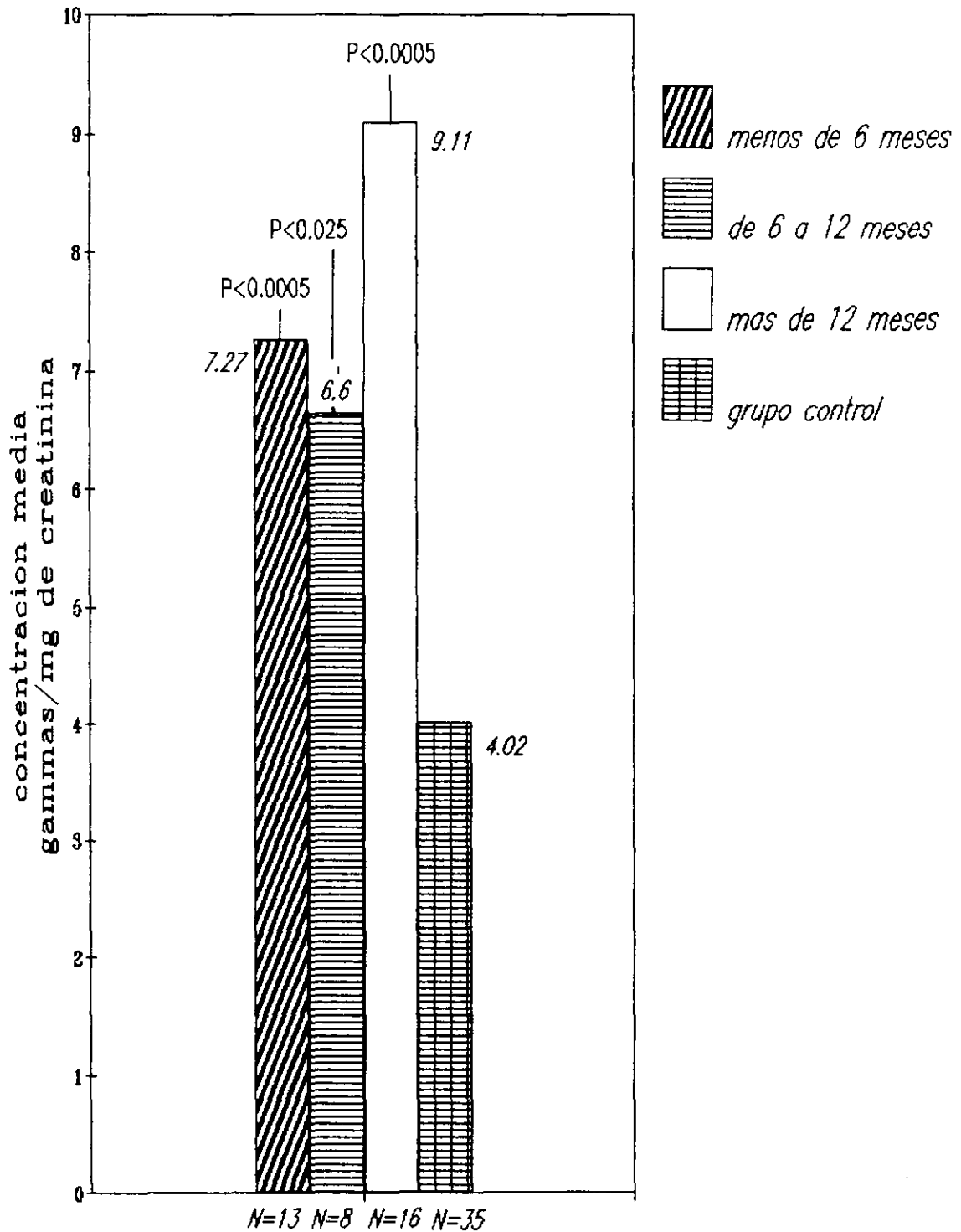


FIGURA 33

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**  
**SEROTONINA**



- 1).- Una excreción urinaria de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO y ACIDO HOMOVANILICO en aquellos pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA comparable a la del grupo CONTROL durante los 6 primeros meses de evolución de su enfermedad, para posteriormente elevarse significativamente con respecto a los valores controles.
- 2).- Una excreción de SEROTONINA elevada desde el comienzo de la enfermedad, persistiendo con posterioridad igualmente elevada.
- 3).- Una concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA disminuida desde el comienzo de la enfermedad, sin elevación posterior.

#### 9).- TIPO DE CRISIS DE AUSENCIA.

Investigamos si existía un patrón de Neurotransmisión diferente entre aquellos pacientes que presentaban exclusivamente AUSENCIAS SIMPLES, con respecto los que padecían AUSENCIAS COMPLEJAS.

En el subgrupo de AUSENCIAS SIMPLES estudiamos a 13 pacientes, y en el subgrupo de AUSENCIAS COMPLEJAS a 27 pacientes. El estudio se realizó comparando los valores medios de los diversos Neurotransmisores estudiados de ambos grupos.

Los resultados obtenidos se detallan a continuación:

##### 9.1).- DETERMINACIONES SERICAS.

### 9.1.1). -DOPAMIN-β-HIDROXILASA.

Los pacientes que presentaban exclusivamente AUSENCIAS SIMPLES (12 casos), presentaron una concentración sérica media de DOPAMIN-β-HIDROXILASA de  $12.02 \pm 6.95$  U.I. (rango: 2.2 - 36.7), frente a  $20.64 \pm 16.09$  U.I. (rango: 2 - 65.3), que presentaron los pacientes que padecían CRISIS COMPLEJAS (25 pacientes).

Estas diferencias, aunque importantes, no alcanzaron una significación estadística, tal vez debido a la gran dispersión que mostraron las concentraciones de DOPAMIN-β-HIDROXILASA en el subgrupo de pacientes con CRISIS COMPLEJAS (figura 34).

### 9.1.2). -OCTOPAMINA.

El estudio de este Neurotransmisor, en ambos subgrupos considerados, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Los resultados obtenidos se expresan en la tabla n° 16.

### 9.2.) - **METABOLITOS URINARIOS.**

#### 9.2.1). - ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, DOPAMINA, 5-HIDROXI-INDOLACETICO y SEROTONINA.

No se pudo poner de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la excreción urinaria de estas sustancias, en los dos subgrupos considerados.

FIGURA 34

**INFLUENCIA DEL TIPO DE CRISIS DE AUSENCIA**  
**DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**

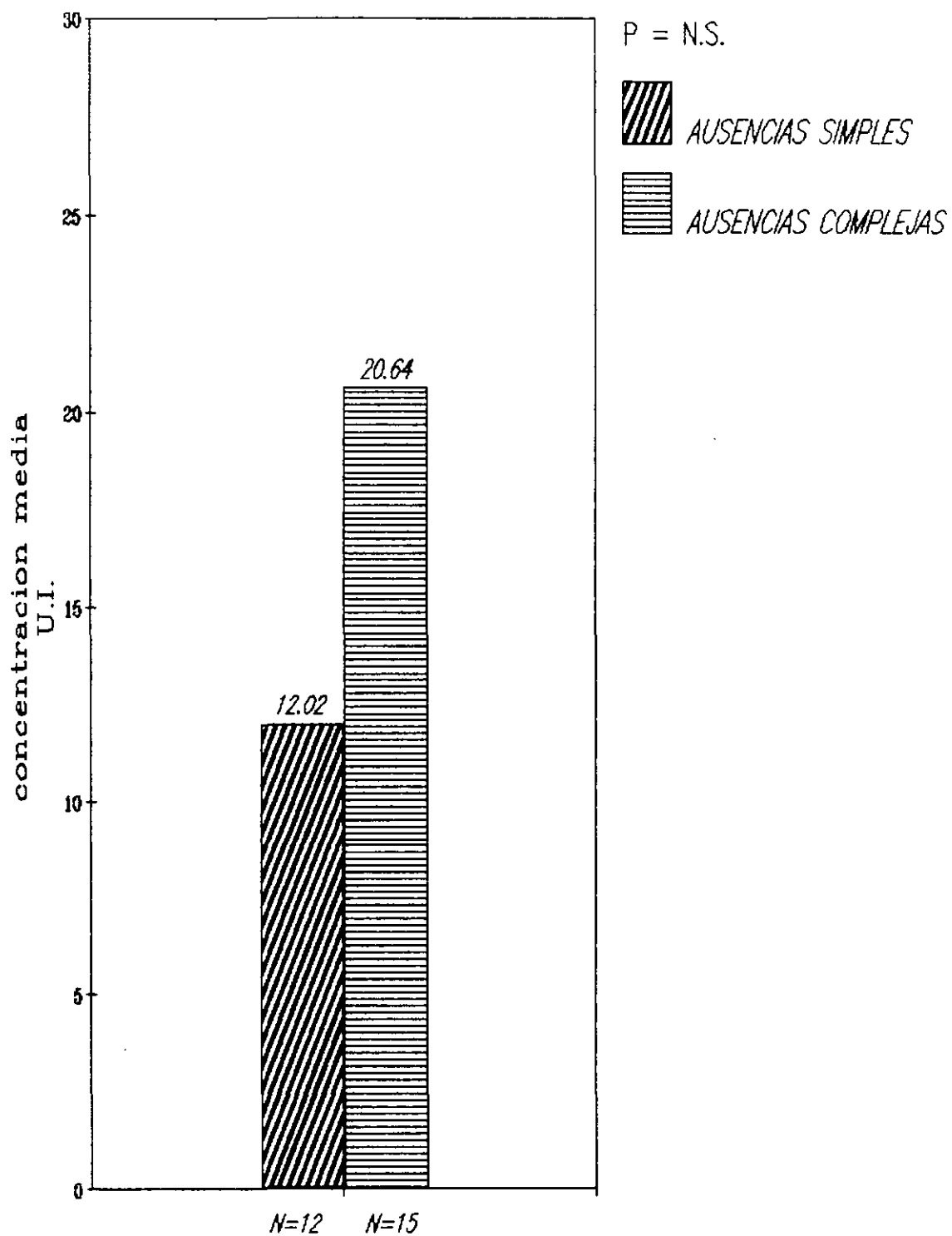


TABLA 16

INFLUENCIA DEL TIPO DE AUSENCIA EN LA NEUROTRANSMISION

NEUROTRANSM.	AUSENCIA SIMPLE	AUSENCIA COMPLEJA	P
DOPAMIN- $\beta$ -HSA	N = 12 12.02 $\pm$ 6.95 r:2.2 - 36.7	N = 25 20.64 $\pm$ 16.09 r:2.0 - 65.0	n.s.
OCTOPAMINA	N = 12 2.45 $\pm$ 0.45 r:1.8 - 3.1	N = 26 2.50 $\pm$ 0.60 r:1.3 - 4.7	n.s.
VANILMANDELIC.	N = 11 5.31 $\pm$ 2.18 r:1.7 - 8.0	N = 25 6.25 $\pm$ 1.63 r:4.0 - 8.5	n.s.
NORADRENALINA	N = 11 0.034 $\pm$ 0.016 r:0.020-0.071	N = 25 0.043 $\pm$ 0.041 r:0.002-0.186	n.s.
5-OH-INDOLACT	N = 11 6.51 $\pm$ 2.71 r: 4.2 - 12.2	N = 27 5.75 $\pm$ 1.51 r: 3.7 - 10.0	n.s.
DOPAMINA	N = 11 0.482 $\pm$ 0.203 r:0.120-0.815	N = 26 0.399 $\pm$ 0.201 r:0.125-0.992	n.s.
SEROTONINA	N = 11 7.44 $\pm$ 2.46 r: 1.2 - 14.3	N = 26 8.25 $\pm$ 4.47 r: 2.0 - 20.8	n.s.

Los resultados obtenidos se encuentran reflejados en la tabla n° 16.

9.2.2).- ACIDO HOMOVANILICO.

La excreción urinaria media de ACIDO HOMOVANILICO en los pacientes con AUSENCIAS SIMPLES (11 casos) fué de  $4.6 \pm 1.9$  gammas/mg de creatinina (rango: 2.4 - 6.5); mientras que en aquellos pacientes con AUSENCIAS COMPLEJAS (25 casos) fué de  $5.9 \pm 1.5$  gammas/mg de creatinina (r: 3.7 - 9.0).

El análisis estadístico de estos casos mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, para una  $p < 0.04$  (figura 35).

9.2.3).- ADRENALINA.

Los pacientes con CRISIS DE AUSENCIAS SIMPLES, presentaron una excreción urinaria media de ADRENALINA de  $0.008 \pm 0.005$  gammas/mg de creatinina (11 casos), frente a la excreción media recogida en el subgrupo de AUSENCIAS COMPLEJAS ( 27 casos), que fué de  $0.016 \pm 0.013$  gammas/mg de creatinina.

Comparando los resultados obtenidos en ambos subgrupo se puso de manifiesto la existencia de una diferencia estadísticamente significativa para una  $p < 0.01$  (figura 36).

En resumen, al comparar los resultados

FIGURA 35  
INFLUENCIA DEL TIPO DE CRISIS DE AUSENCIA  
ACIDO HOMOVANILICO

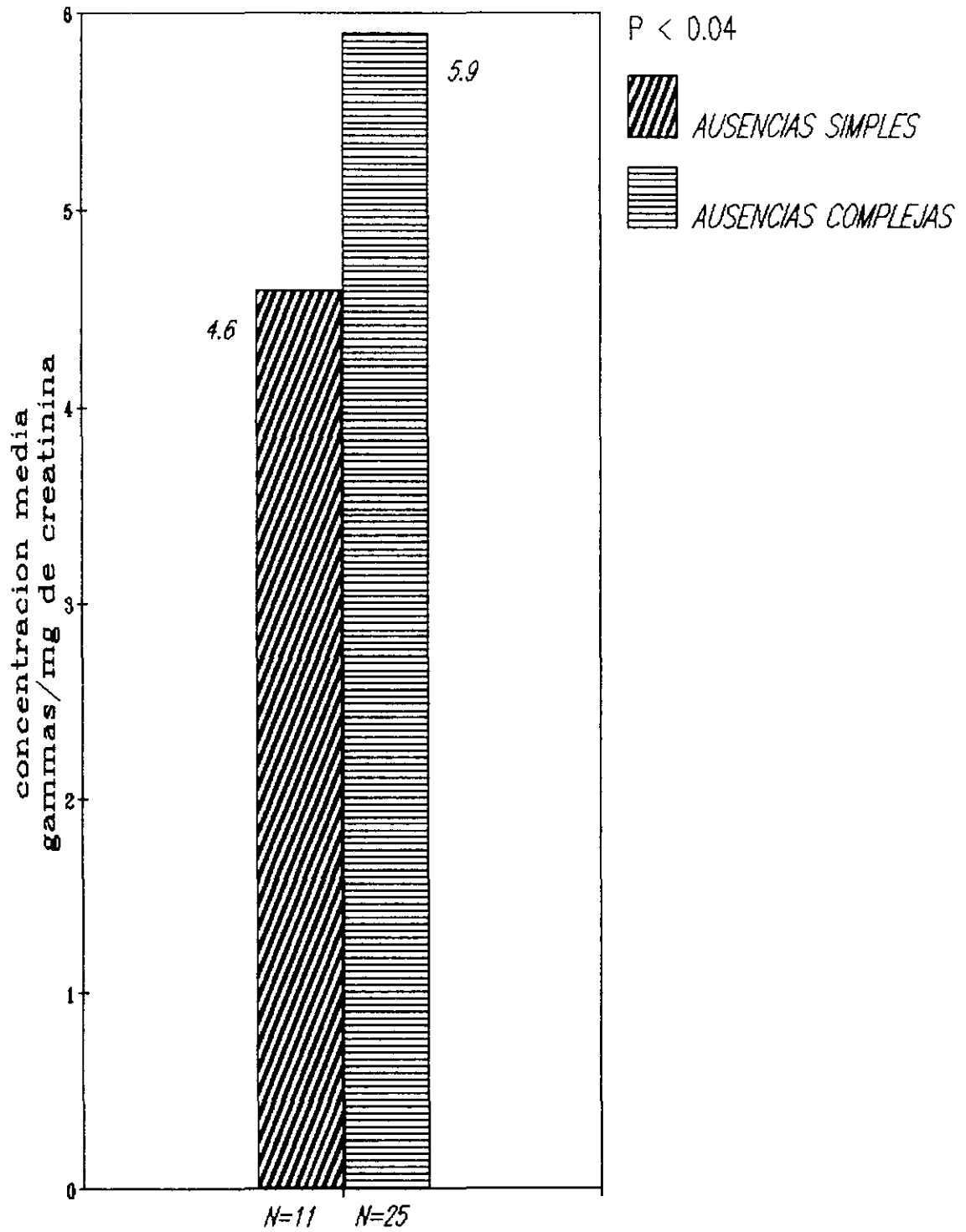
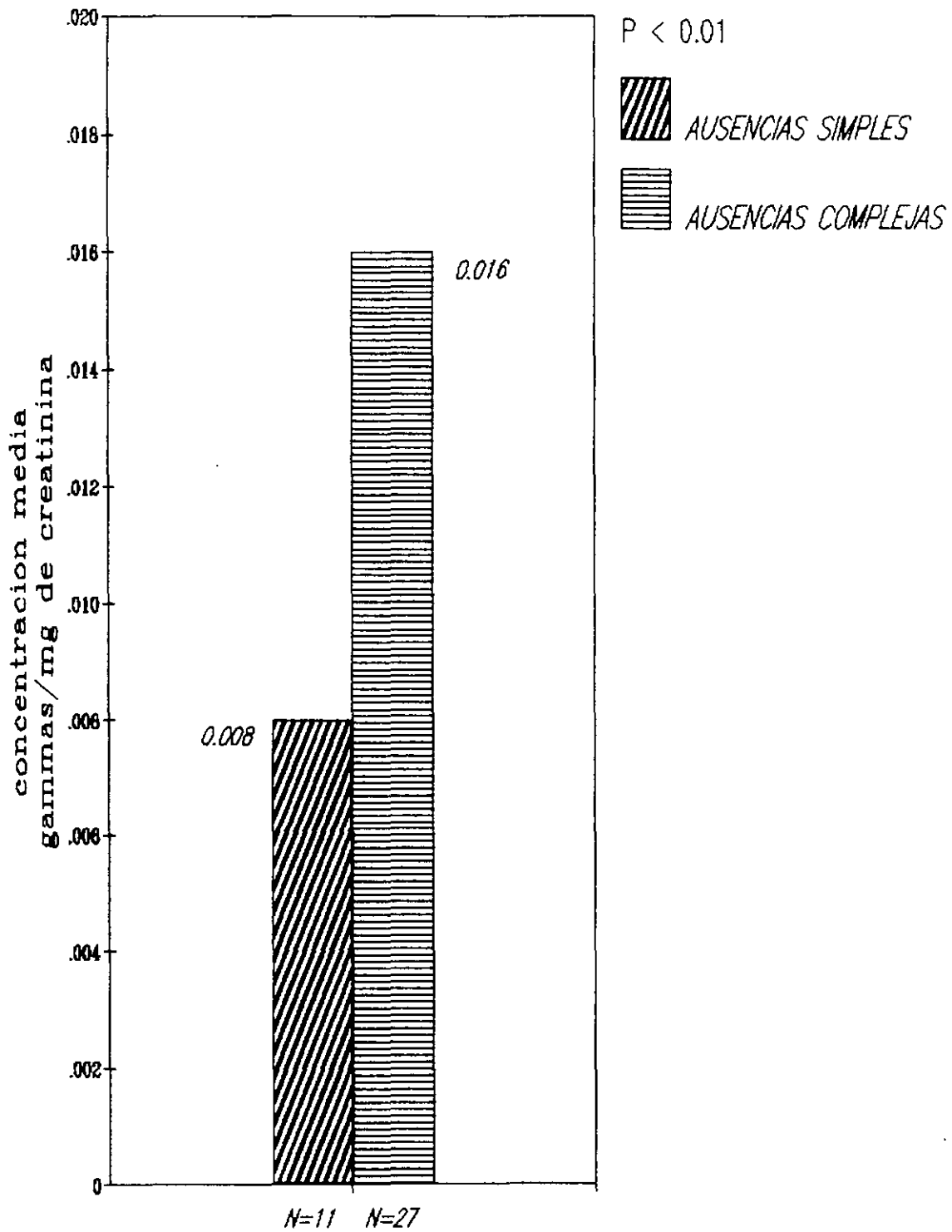




FIGURA 36  
INFLUENCIA DEL TIPO DE CRISIS DE AUSENCIA  
ADRENALINA



obtenidos en los Neurotransmisores entre los pacientes con AUSENCIAS SIMPLES, frente a los que presentaban AUSENCIAS COMPLEJAS, se pudo comprobar:

- 1).- Aumento en la excreción urinaria de ACIDO HOMOVANILICO en el grupo de AUSENCIAS COMPLEJAS.
- 2).- Aumento en la excreción urinaria de ADRENALINA en los pacientes que padecían CRISIS DE AUSENCIA COMPLEJAS.

#### 10).- ELECTROENCEFALOGRAMA.

Hemos querido investigar si existían diferencias en los valores de diversos Neurotransmisores estudiados, en aquellos pacientes que en el momento de la determinación de éstos presentaban un ELECTROENCEFALOGRAMA NORMAL, con respecto a los sujetos que presentaban ELECTROENCEFALOGRAMA PATOLOGICO.

Para ello realizamos dos grupos de comparaciones:

- a).- Comparamos la concentración de los distintos Neurotransmisores, entre aquellos pacientes en los que de forma espontánea se recogió actividad crítica, con respecto a los que no, y a su vez ambos con el grupo Control.
- b).- Comparamos los valores obtenidos en los distintos Neurotransmisores entre aquellos en los que se detectó actividad electroclínica mediante la Estimulación Luminosa Intermitente y/o Hiperventilación, y aquellos en los que no

se desencadenaron crisis, y a su vez cada uno de ellos con el grupo Control.

Los resultados hallados fueron los siguientes:

#### 10.1).- ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA.

##### 10.1.1).- DETERMINACIONES SERICAS.

###### A.- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

El subgrupo en el que no fué detectada Actividad Crítica Espontánea (26 casos) presentó una concentración sérica media de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA de  $20.95 \pm 14.84$  U.I. (rango: 9.1 - 65.3 U.I.), frente al subgrupo en el que dicha actividad fué registrada (11 casos), que se concretó en una concentración media de  $10.51 \pm 10.00$  U.I. (r: 2 - 19.8 U.I.).

Las diferencias fueron estadísticamente significativas para una  $p < 0.04$  (figura 37).

Es decir, en el subgrupo en el que fué encontrada actividad de forma espontánea se objetivó una disminución estadísticamente significativa de la concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, con respecto al Grupo Sin Actividad Espontánea.

###### B.- OCTOPAMINA.

No fueron halladas diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas (tabla 17).

FIGURA 37  
ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA (ACE)  
DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA

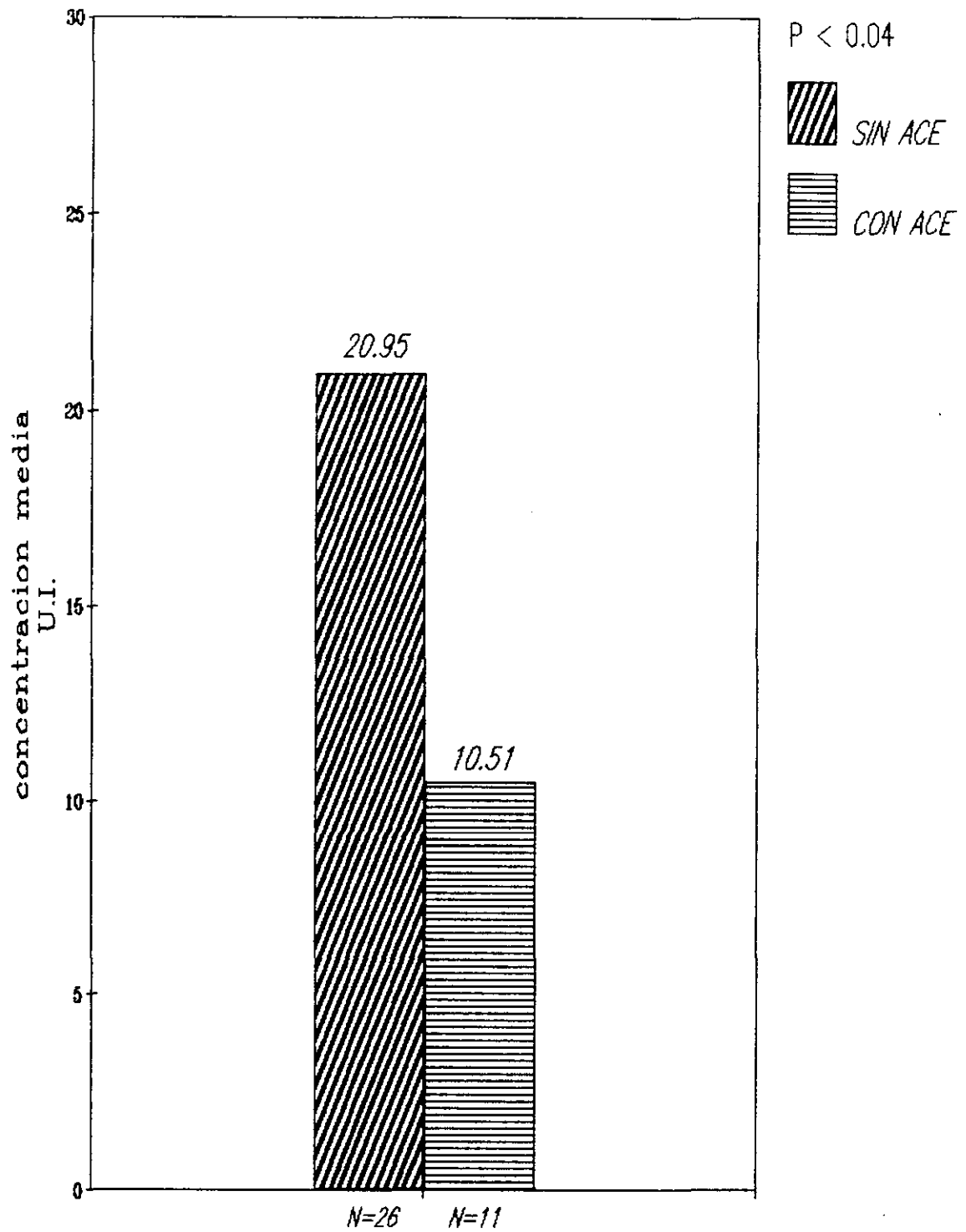


TABLA 17

INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA EN LA  
NEUROTRANSMISION

NEUROTRANSMISORES	SI	NO	P
OCTOPAMINA	N = 12 2.46 ± 0.55 r:1.3 - 3.05	N = 26 2.58 ± 0.59 r:1.8 - 4.70	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 11 5.70 ± 1.63 r:1.7 - 6.50	N = 25 6.08 ± 1.94 r:2.1 - 8.50	n.s.
NORADRENALINA	N = 11 0.023 ± 0.014 r:0.002-0.186	N = 27 0.048 ± 0.039 r:0.008-0.142	n.s.
ADRENALINA	N = 11 0.016 ± 0.016 r:0.003-0.042	N = 27 0.013 ± 0.010 r:0.002-0.031	n.s.
DOPAMINA	N = 10 0.371 ± 0.182 r:0.125-0.637	N = 27 0.443 ± 0.210 r:0.120-0.992	n.s.

10.1.2).- METABOLITOS URINARIOS.

A.- ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, ADRENALINA Y DOPAMINA.

No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas. Los resultados se muestran en la tabla n° 17.

B.- 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO.

Fué determinada su excreción en 27 casos en los que no fué detectada Actividad Crítica Espontánea. Estos presentaron una media de  $5.69 \pm 1.51$  gammas / mg de creatinina, (r: 4.2 - 10.1); frente a 11 casos en los que si se recogió Actividad Crítica, con una media de  $6.08 \pm 2.09$  gammas / mg de creatinina (r: 3.7 -12.2).

El Grupo Control tenían una excreción media de  $4.74 \pm 1.42$  gammas/mg de creatinina (r: 3.1 - 11.7), habiéndose determinado en 36 sujetos.

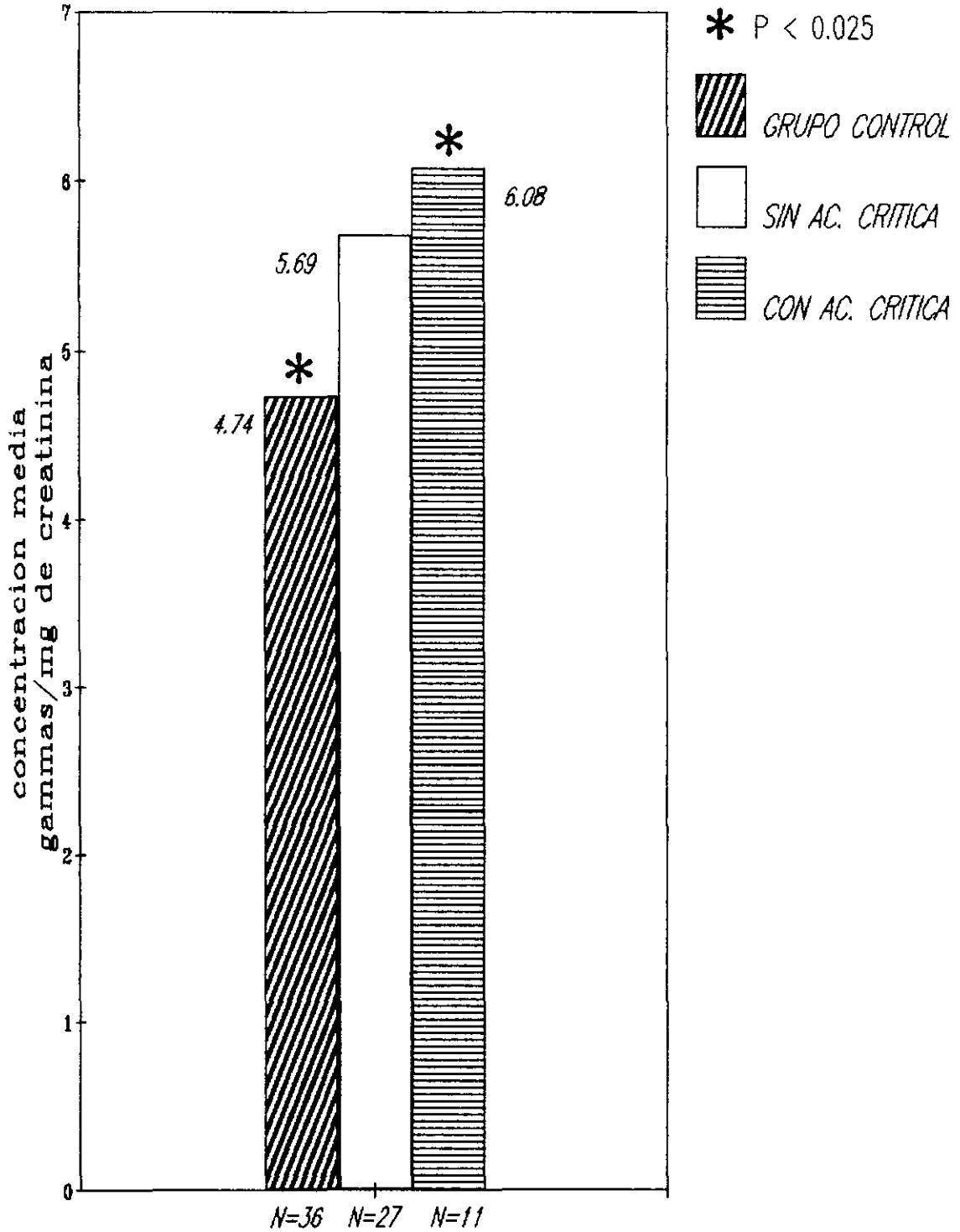
Fueron encontrados diferencias estadísticamente significativas al nivel de  $p < 0.025$ , exclusivamente entre el Grupo Control y el Grupo con Actividad Crítica Espontánea (figura 38).

C.- ACIDO HOMOVANILICO.

La excreción de ACIDO HOMOVANILICO fué determinada en 25 casos sin Actividad Crítica

FIGURA 38

**ELECTROENCEFALOGRAMA. ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA**  
**5-HIDROXI-INDOL-ACETICO**



Espontánea con un valor medio de  $5.20 \pm 1.86$  gammas /mg de creatinina (r: 2.5 - 6.5), frente a  $5.71 \pm 1.69$  gammas/mg de creatinina obtenidos en los 11 pacientes que presentaron dicha Actividad Espontánea (r: 2.4 ± 9).

El grupo Control (37 casos) presentó una excreción media de  $4.2 \pm 1.1$  gammas/mg de creatinina (r: 2.7 - 7.1).

El análisis estadístico mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Control y ambos subgrupos, sin y con Actividad Crítica Espontánea, a un nivel de significación de  $p < 0.05$  y  $p < 0.0005$  respectivamente (figura 39).

#### D.- SEROTONINA.

La excreción media de Serotonina en el grupo sin Actividad Crítica fué de  $8.2 \pm 3.8$  gammas/mg de creatinina (r: 1.9 - 20.8), siendo determinada en 26 pacientes. El subgrupo con Actividad Crítica Espontánea (11 pacientes) mostró una excreción media de  $7.5 \pm 4.39$  gammas/mg de creatinina (r: 1.2 - 20.5).

El grupo Control (35 casos) presentó una excreción media de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mg de creatinina (r: 0.6 - 10.2).

El análisis estadístico mostró diferencias significativas al nivel de  $p < 0.0001$  entre ambos subgrupos y el grupo Control (figura 40).



FIGURA 39

**ELECTROENCEFALOGRAMA. ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA**  
**ACIDO HOMOVANILICO**

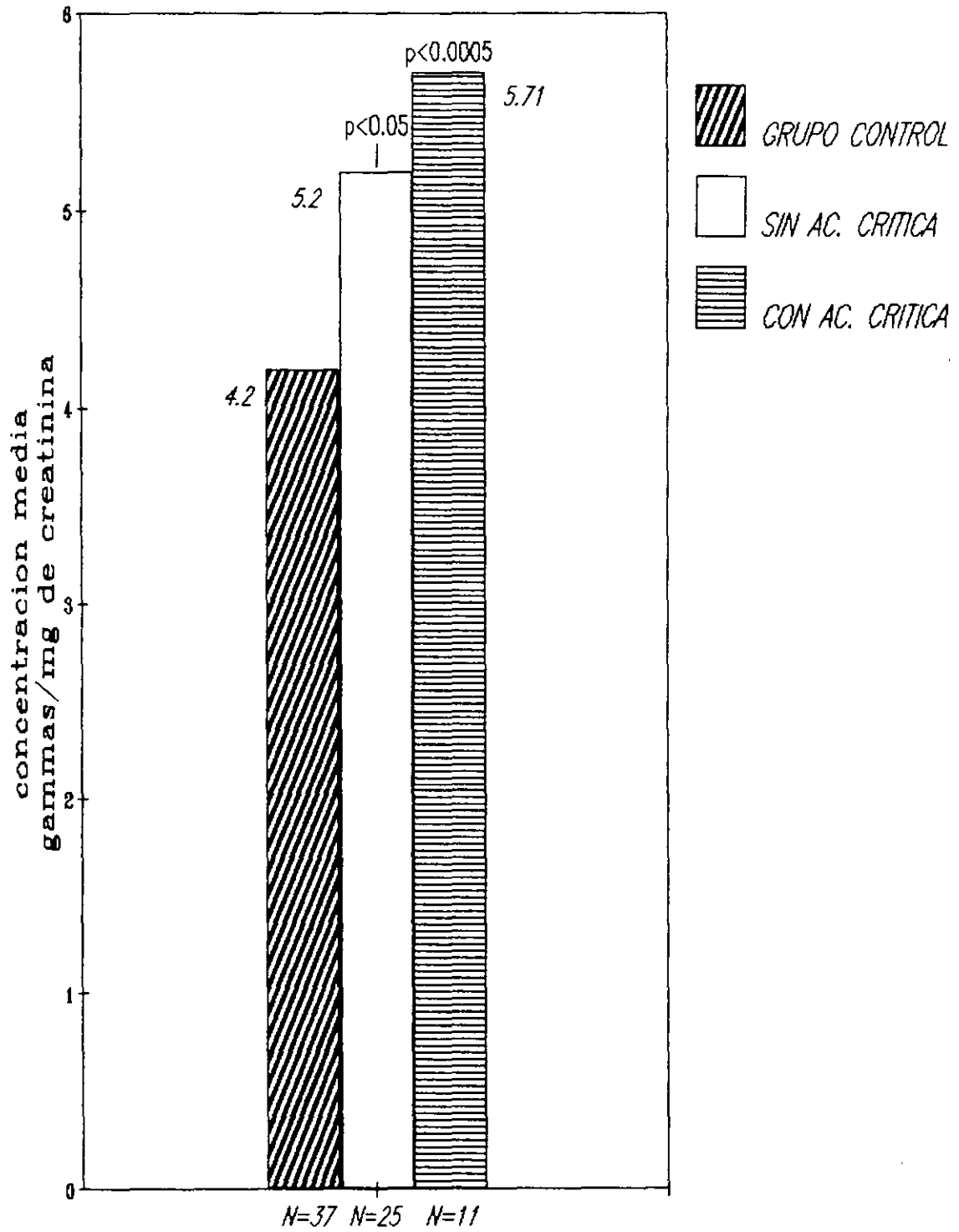
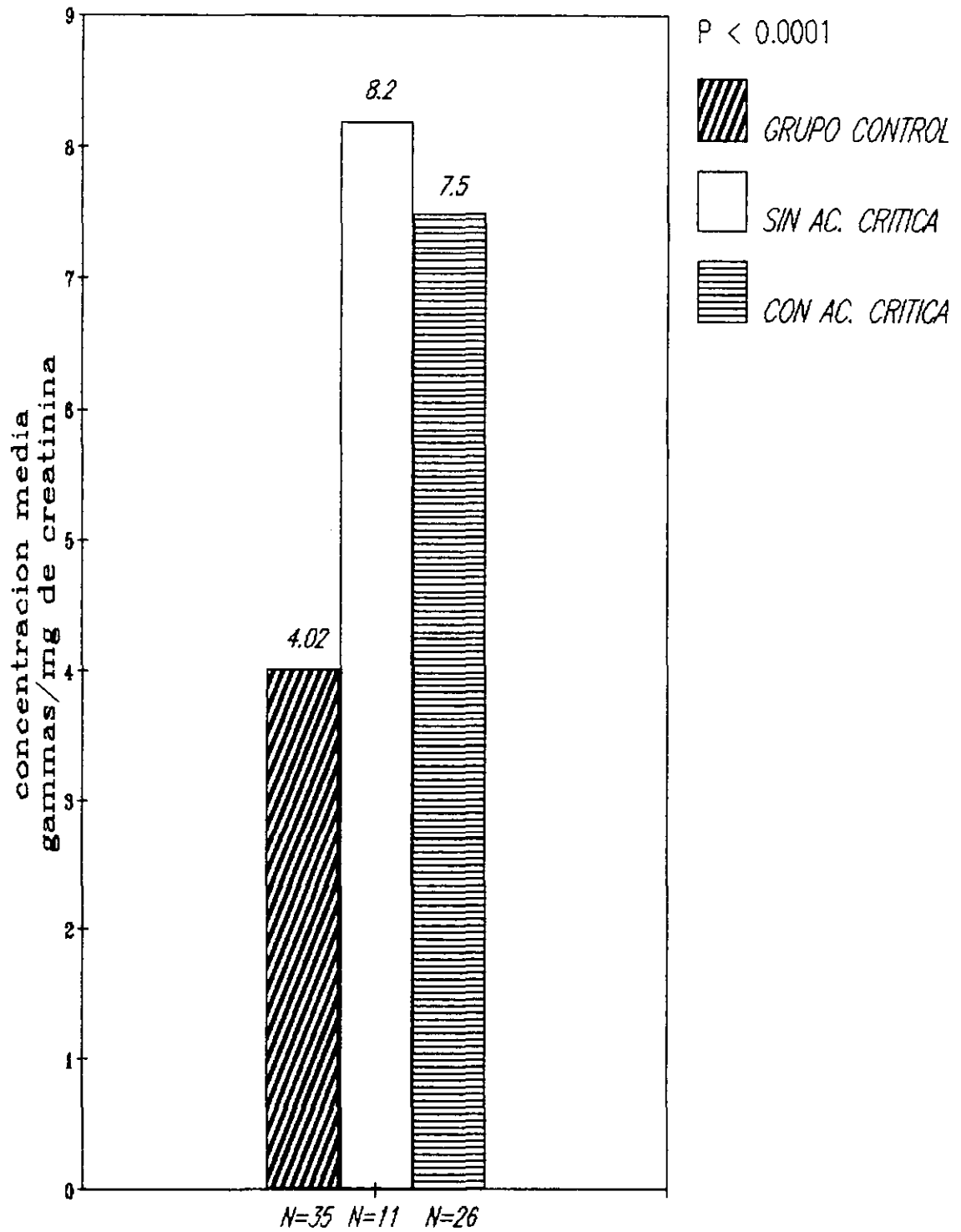


FIGURA 40  
**ELECTROENCEFALOGRAMA. ACTIVIDAD CRITICA ESPONTANEA**  
**SEROTONINA**



10.2).- ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE Y/O HIPERVENTILACION.

10.2.1).- DETERMINACIONES SERICAS.

A.- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

La concentración sérica media de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA del subgrupo de pacientes que no desarrollaron crisis electroclínicas tras la aplicación de estímulos (9 pacientes), fué de  $29.33 \pm 20.43$  U.I. (r: 2.0 - 36.7); mientras que en el grupo que sí desarrollaron crisis electroclínicas (28 pacientes) la concentración media fué de  $14.16 \pm 9.51$  U.I. (rango: 2.0-45.8 U.I.).

Las diferencias halladas entre ambos grupos, demostraron ser estadísticamente significativas, al nivel de significación de  $p < 0.05$  (figura 41).

B.- OCTOPAMINA.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas (tabla 18).

10.2.2).- DETERMINACIONES URINARIAS.

A.- ACIDO VANILMANDELICO, NORADRENALINA, ADRENALINA Y DOPAMINA.

No fueron halladas diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las

FIGURA 41

**ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE Y/O HIPERVENTILACION**

**DOPAMIN-BETA-HIDROXILASA**

**GRUPO EPILEPSIA-AUSENCIA**

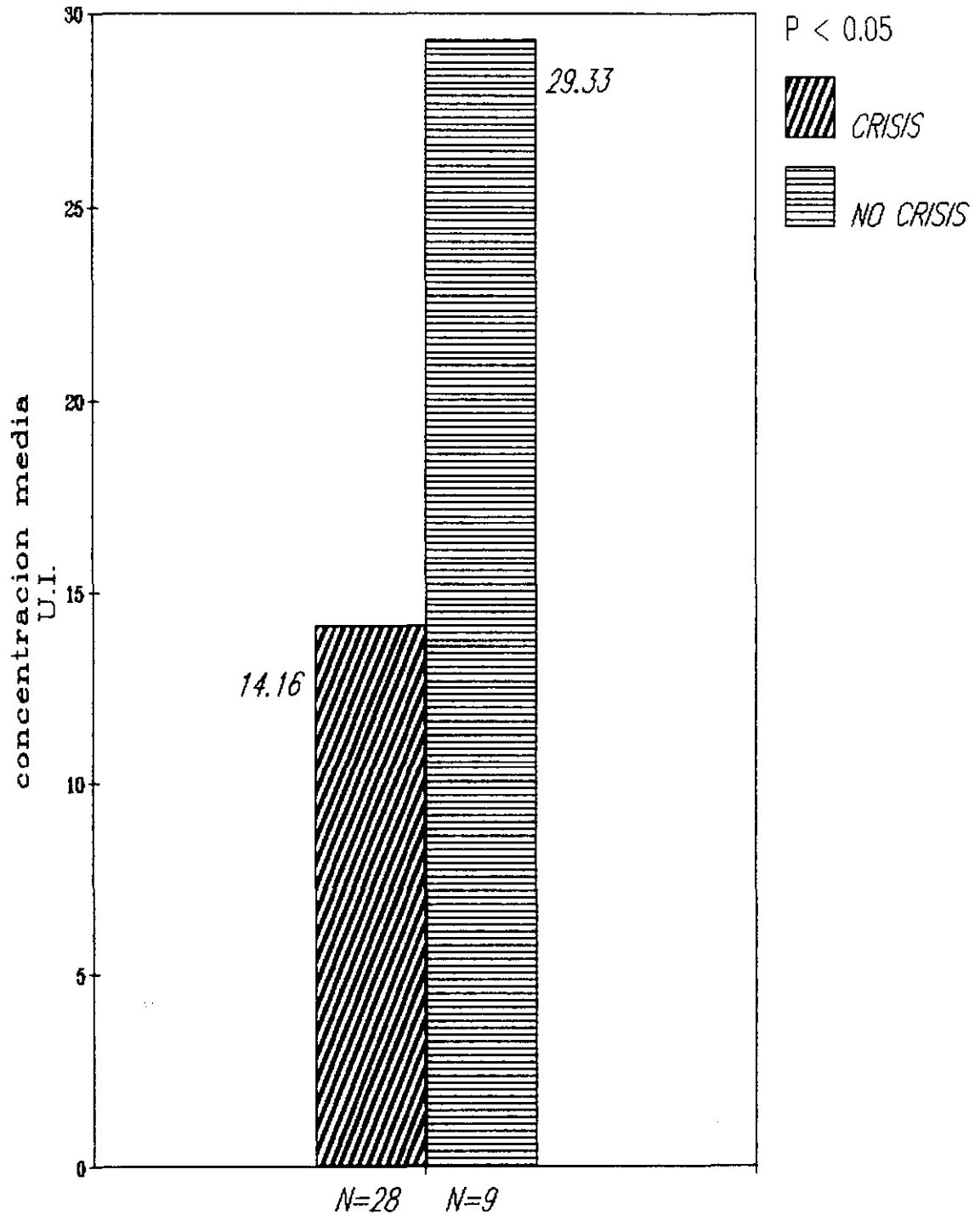


TABLA 18  
ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE  
Y/O HIPERVENTILACION

NEUROTRANSMISORES	POSITIVA	NEGATIVA	P
OCTOPAMINA	N = 29 2.47 ± 0.58 r:1.7 - 4.70	N = 9 2.60 ± 0.54 r:1.3 - 3.10	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 28 6.00 ± 1.97 r:1.7 - 8.50	N = 8 5.85 ± 1.35 r:4.5 - 8.50	n.s.
NORADRENALINA	N = 29 0.037 ± 0.035 r:0.002-0.186	N = 9 0.052 ± 0.038 r:0.004-0.142	n.s.
ADRENALINA	N = 29 0.016 ± 0.013 r:0.002-0.042	N = 9 0.010 ± 0.008 r:0.002-0.023	n.s.
DOPAMINA	N = 28 0.405 ± 0.174 r:0.120-0.637	N = 9 0.482 ± 0.279 r:0.243-0.992	n.s.

comparaciones realizadas, para ninguno de estos Neurotransmisores (tabla 18).

#### B.- 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO.

El grupo que presentó Crisis Electroclínicas mediante estimulación (29 pacientes) tuvo una excreción media de  $6.16 \pm 2.12$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 3.7 - 12.2. En los 9 pacientes en que no se desencadearan crisis la excreción media fue de  $5.34 \pm 0.94$  gammas/mg de creatinina (r: 4.2 - 7.1).

El grupo Control (36 casos) presentó una excreción media de  $4.74 \pm 1.42$  gammas/mg de creatinina (r: 3.1 - 11.7).

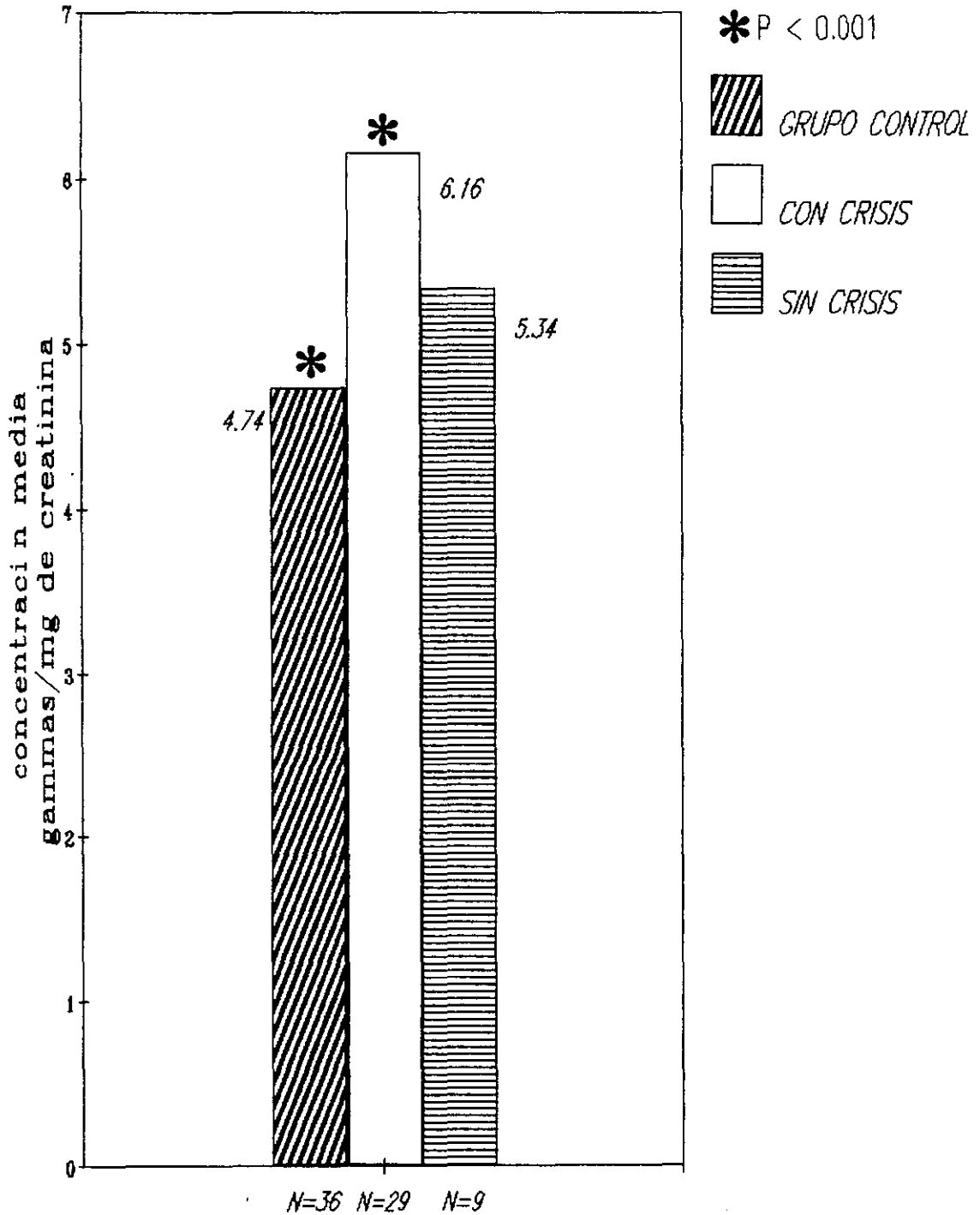
El análisis estadístico mostró diferencias exclusivamente entre el grupo Control y el subgrupo en el que fueron desencadenadas Crisis Electroclínicas, a un nivel de  $p < 0.001$  (figura 42).

#### C.- ACIDO HOMO VANILICO.

El subgrupo en el que se desencadenaron Crisis Electroclínicas mediante estimulación (28 pacientes) presentó una excreción media de  $5.66 \pm 1.68$  gammas/mg de creatinina (r: 2.4-8.5); frente al subgrupo que no se desencadenaron (8 pacientes) que tuvo una excreción media de  $5.17 \pm 1.97$  (r: 3.7 - 9 ) gammas/mg de creatinina.

El Grupo Control (37 casos) presentó una

FIGURA 42  
ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE  
Y/O HIPERVENTILACION  
5-HIDROXI-INDOL-ACETICO



excreción media de  $4.2 \pm 1.1$  gammas/mg de creatinina (r: 2.7 - 7.1).

El análisis estadístico evidenció diferencias estadísticamente significativas al nivel de  $p < 0.0005$  y  $p < 0.05$  entre los subgrupos con y sin Crisis desencadenadas mediante estimulación y el grupo Control, respectivamente (figura 43).

#### D.- SEROTONINA.

El subgrupo en el que fueron desencadenadas crisis (28 pacientes) presentó una excreción media de  $7.75 \pm 3.62$  gammas/mg de creatinina (r: 1.2 - 17.5); frente a los 9 pacientes en los que no se desencadenaron crisis con una media de  $8.82 \pm 5.03$  gammas/mg de creatinina (r: 4 - 20.8).

El grupo Control (35 casos) presentó una excreción media de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mg de creatinina (r: 0.6 - 10.2).

El análisis estadístico mostró diferencias significativas al nivel de  $p < 0.0001$  entre ambos subgrupos y el grupo Control (figura 44).

En resumen al estudiar la influencia de las alteraciones electroencefalográficas en la Neurotransmisión hemos encontrado:

- 1.- Disminución de la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, más acentuada mientras más evidentes sean las alteraciones.



FIGURA 43  
ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE  
Y/O HIPERVENTILACION  
ACIDO HOMOVANILICO

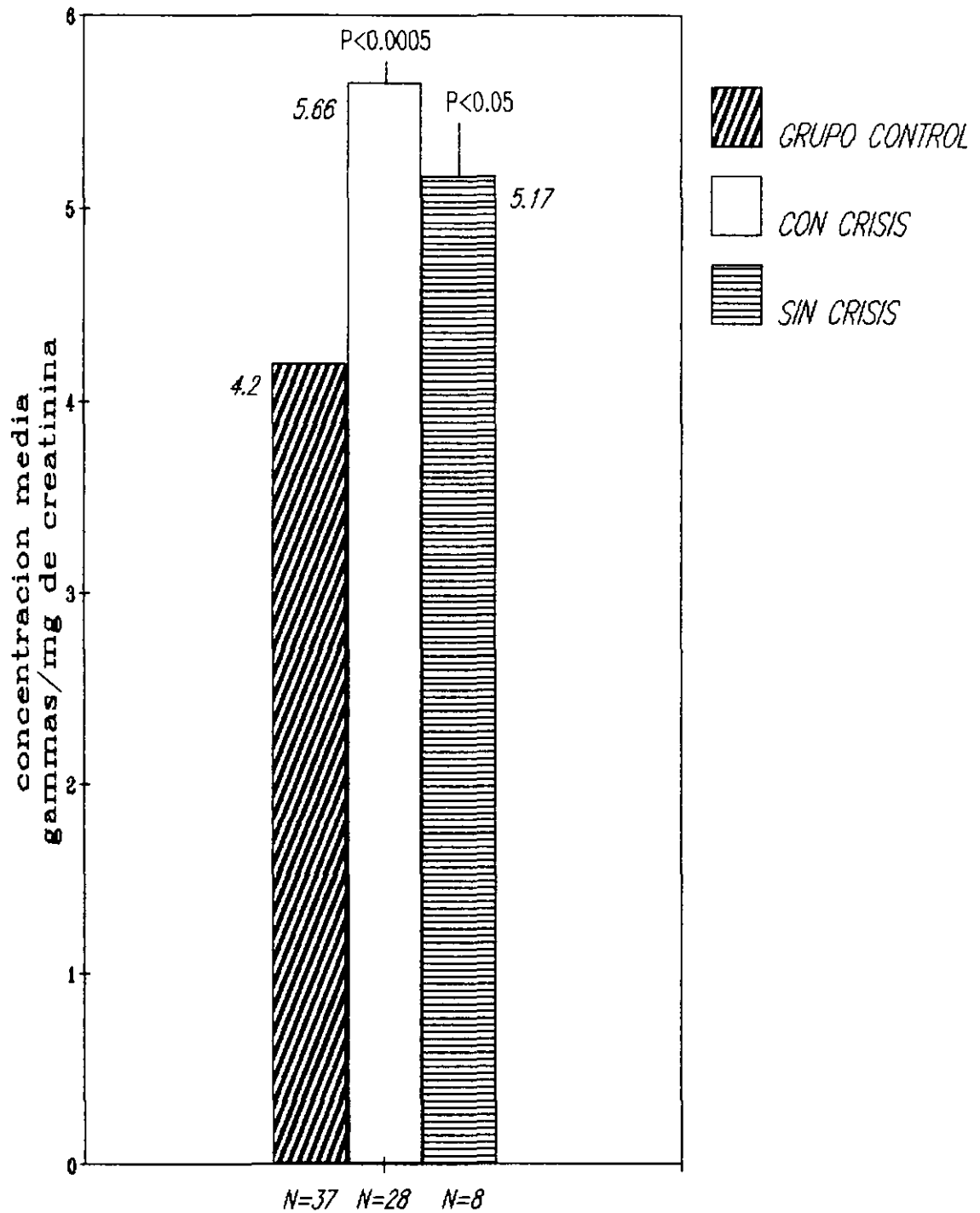
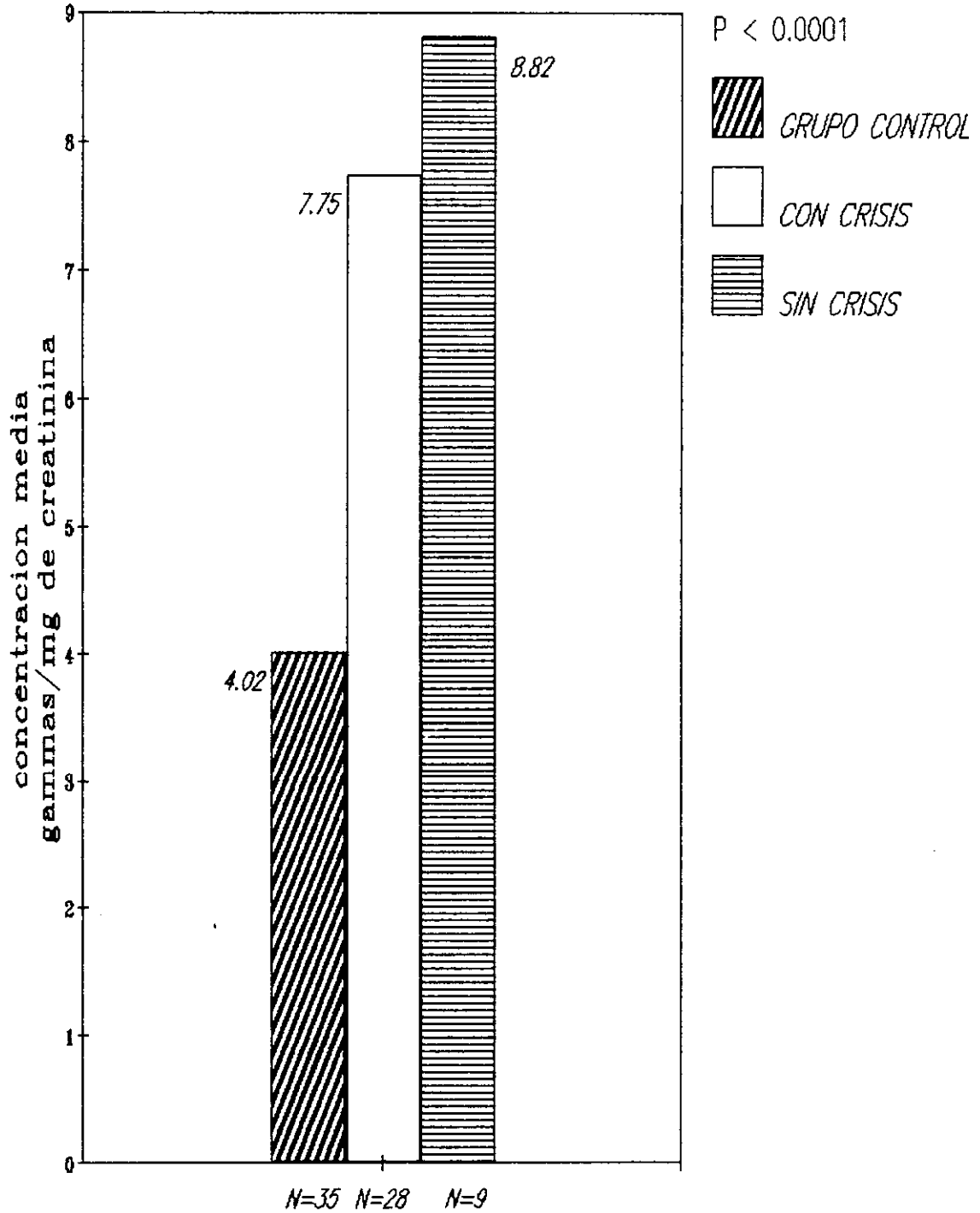


FIGURA 44  
ESTIMULACION LUMINOSA INTERMITENTE  
Y/O HIPERVENTILACION  
SEROTONINA



- 2.- Un aumento del ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO respecto al grupo Control, sólo en los casos que presentan electroencefalogramas patológicos.
- 3.- Un aumento del ACIDO HOMOVANILICO con respecto al grupo Control, tanto en los pacientes con electroencefalogramas patológicos, como normales.

#### 11).- INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO.

Investigamos si las alteraciones objetivadas en los niveles de neurotransmisores, podrían ser a su vez diferentes, según el tipo de tratamiento que realizaba el paciente.

Los pacientes estudiados realizaban los siguientes tratamientos:

- Acido Valproico (como única medicación): 22 pacientes.
- Etosuximida (sóla o en combinación con Acido Valproico): 10 pacientes.
- Fenobarbital (como monoterapia o asociado): 4 pacientes.
- Otros fármacos: 1 paciente.
- Sin tratamiento: 3 pacientes.

Comparamos las concentraciones medias de los distintos neurotransmisores en aquellos pacientes que recibían Acido Valproico como único tratamiento (que llamaremos GRUPO A), con respecto a los que recibían Etosuximida sola o en combinación (que llamaremos GRUPO B)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

11.1).- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Los pacientes que recibían Acido Valproico en monoterapia presentaron una concentración sérica media de  $16.13 \pm 11.24$  U.I. (r: 2.2-47.2 U.I.). Por el contrario el grupo que recibía Etosuximida presentó una concretación sérica media de  $24.44 \pm 20.97$  U.I. (rango: 2.0 - 65.3 U.I.).

Aunque entre ambos grupos existía diferencias apreciables, éstas no alcanzaron significación estadística.

11.2).- En el resto de los neurotransmisores estudiados tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de cada uno de ellos se detallan a continuación en la tabla n° 19

12).- SEGUNDA DETERMINACION DE NEUROTRANSMISORES.

En 15 niños afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA, repetimos nuevamente el protocolo de estudio transcurrido un tiempo que osciló entre 6 y 24 meses, con una media de 16.7 meses.

De igual forma que anteriormente comparamos las concentraciones de los distintos Neurotransmisores en el grupo Control, con respecto a los del grupo de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA.

TABLA 19

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA NEUROTRANSMISION

NEUROTRANSMISORES	AC. VALPROICO EN MONOTERAPIA	ETOSIXIMIDA SOLA O ASOCIADA
DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA	N = 22 16.13 $\pm$ 11.24 r: 2.2 - 47.20	N = 10 24.44 $\pm$ 20.97 r: 2.0 - 65.30
OCTOPAMINA	N = 22 2.48 $\pm$ 0.65 r: 1.3 - 4.70	N = 11 2.61 $\pm$ 0.30 r: 2.0 - 3.30
ACIDO VANILMANDELICO	N = 20 5.80 $\pm$ 1.88 r: 1.7 - 8.50	N = 10 6.04 $\pm$ 2.01 r: 2.1 - 8.50
ACIDO HOMOVANILICO	N = 20 5.03 $\pm$ 1.80 r: 2.4 - 8.50	N = 10 6.01 $\pm$ 2.60 r: 4.3 - 9.01
NORADRENALINA	N = 22 0.046 $\pm$ 0.037 r:0.008 - 0.186	N = 10 0.050 $\pm$ 0.006 r:0.002 - 0.142
ADRENALINA	N = 22 0.013 $\pm$ 0.010 r:0.003 - 0.042	N = 10 0.020 $\pm$ 0.016 r:0.002 - 0.040
5-OH-INDOLACETICO	N = 22 6.30 $\pm$ 2.30 r: 3.7 - 12.2	N = 10 5.87 $\pm$ 1.07 r: 5.1 - 8.00
DOPAMINA	N = 22 0.438 $\pm$ 0.202 r:0.120 - 0.815	N = 9 0.434 $\pm$ 0.252 r:0.125 - 0.992
SEROTONINA	N = 22 7.63 $\pm$ 3.15 r: 1.9 - 13.50	N = 10 8.74 $\pm$ 3.50 r: 8.74 - 3.50

Las diferencias existentes entre la primera y segunda determinaciones en el grupo de pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA DE LA INFANCIA fueron las siguientes:

- 1).- Mejor control crítico, puesto que en la primera determinación presentaban crisis de AUSENCIA 8 de los 15 pacientes (53.3 %), mientras que en la segunda determinación, solamente en dos de los pacientes estaban presentes (13.3 %).
- 2).- Normalización del electroencefalograma, puesto que en 12 de los 15 pacientes (80 %) existía algún tipo de alteración electroencefalográfica en el momento de realizar la primera determinación analítica, mientras que en la segunda determinación solamente 2 pacientes (13.3 %) presentaban electroencefalograma patológico.

Las diferencias objetivadas entre el grupo CONTROL y el grupo de pacientes afectos de EPILEPSIA-AUSENCIA fueron las siguientes:

12.1).- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Fué determinada en 7 pacientes que mostraron una concentración media de  $27.21 \pm 18.91$  U.I. (r: 10.3 - 61.5 U.I.), mientras que en el grupo Control se determinó en 35 pacientes presentando una concentración media de  $35.67 \pm 14.13$  U.I. (r: 13.0 - 73.7 U.I.).

Las diferencias existentes entre ambos grupos no llegaron a alcanzar significación estadística.

## 12.2).- SEROTONINA.

La excreción de SEROTONINA fué determinada en 15 pacientes, que presentaron una media de  $8.3 \pm 2.7$  gammas/mg de creatinina, con un rango de 2.4 - 13.4 gammas/mg de creatinina.

En el grupo Control la excreción media fué de  $4.02 \pm 1.76$  gammas/mg de creatinina, oscilando los valores entre 0.6 a 10.2 gammas/mg creatinina.

Analizadas las varianzas entre ambos grupos, éstas fueron heterogéneas, alcanzando ambos grupos diferencias estadísticamente significativas al nivel de  $p < 0.0001$  (figura 45).

El resto de los neurotransmisores estudiados: OCTOPAMINA, ACIDO VANILMANDELICO, ACIDO HOMOVANILICO, NORADRENALINA, ADRENALINA, DOPAMINA y 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO, no alcanzaron significación estadística. Los resultados son expuestos en la tabla n° 20.

Comparamos así mismo los valores obtenidos para cada neurotransmisor en la primera determinación, con los obtenidos en la segunda, en los pacientes afectos de EPILEPSIA AUSENCIA DE LA INFANCIA.

Realizado el análisis estadístico no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los neurotransmisores estudiados.

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla n° 21.

TABLA 20

SEGUNDA DETERMINACION DE NEUROTRANSMISORES EN  
PACIENTES AFECTOS DE EPILEPSIA-AUSENCIA

NEUROTRANSMISORES	GRUPO CONTROL	GRUPO EPILEPSIA AUSENCIAS	P
DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILS.	N = 35 35.67 $\pm$ 14.13 r:13 - 73.7	N = 7 27.21 $\pm$ 18.19 r:10.3-61.50	n.s.
OCTOPAMINA	N = 37 2.35 $\pm$ 0.35 r:1.8 - 3.10	N = 9 2.38 $\pm$ 0.52 r:1.3 - 2.80	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 37 5.53 $\pm$ 1.41 r:3.1 - 8.50	N = 15 5.20 $\pm$ 1.85 r:3.6 - 10.5	n.s.
AC. HOMOVANILICO	N = 37 4.27 $\pm$ 1.10 r:2.7 - 7.10	N = 15 4.48 $\pm$ 1.51 r:3.1 - 8.20	n.s.
NORADRENALINA	N = 36 0.041 $\pm$ 0.440 r:0.001-0.240	N = 15 0.039 $\pm$ 0.026 r:0.007-0.064	n.s.
ADRENALINA	N = 36 0.016 $\pm$ 0.016 r:0.001-0.052	N = 15 0.013 $\pm$ 0.013 r:0.002-0.053	n.s.
5-OH-INDOLACETICO	N = 36 4.70 $\pm$ 1.42 r:3.1 - 11.70	N = 15 4.58 $\pm$ 1.69 r:2.9 - 9.10	n.s.
DOPAMINA	N = 35 0.393 $\pm$ 0.105 r:0.202-0.666	N = 15 0.341 $\pm$ 0.211 r:0.141-0.925	n.s.

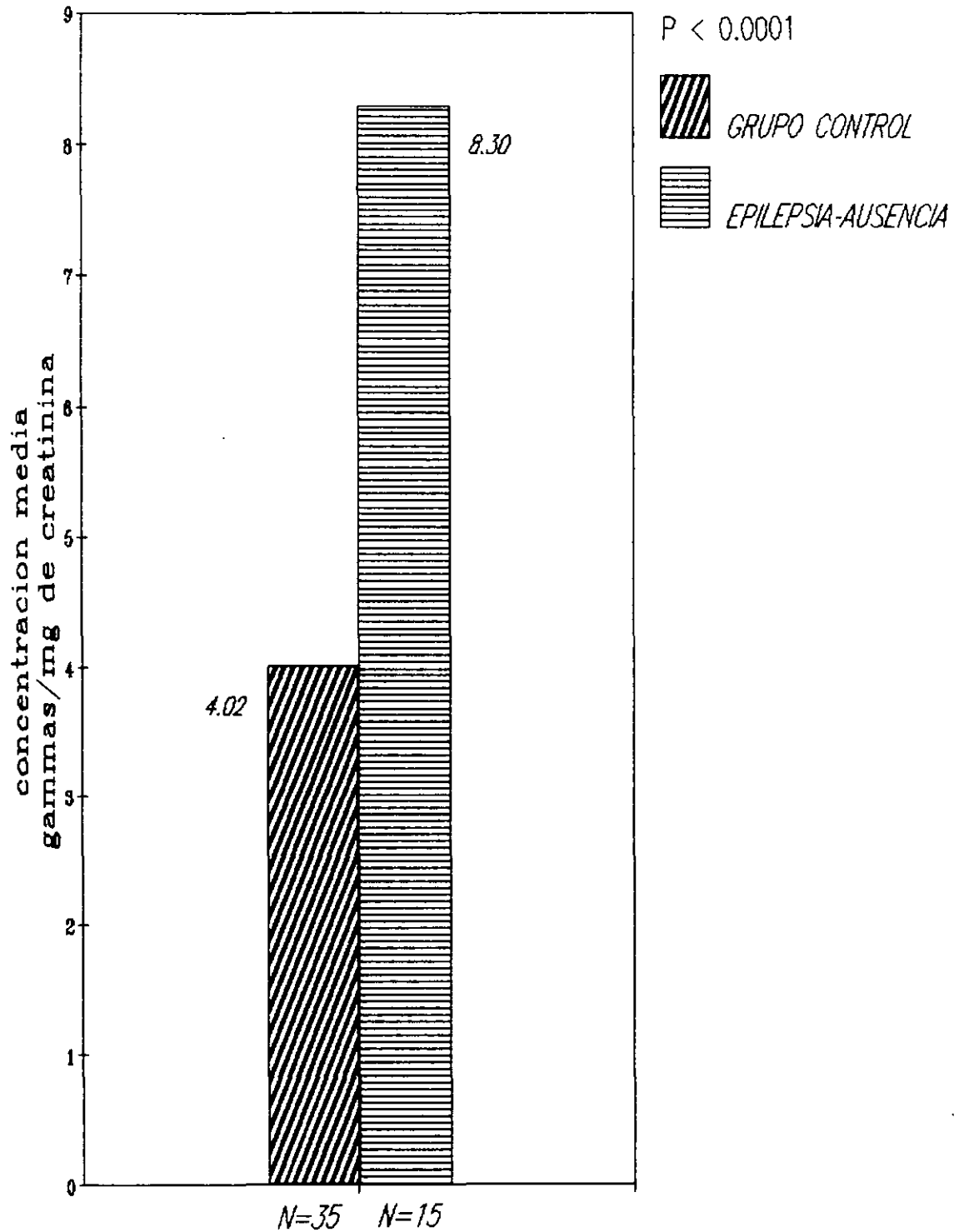


TABLA 21

COMPARACION ENTRE PRIMERA Y SEGUNDA DETERMINACION  
DE NEUROTRANSMISORES EN PACIENTES AFECTOS DE  
EPILEPSIA-AUSENCIA

NEUROTRANSMISORES	PRIMERA DETERMINACION	SEGUNDA DETERMINACION	P
DOPAMIN-β-HIDROXILS.	N = 7 24.45 ± 15.78	N = 7 27.21 ± 18.19	n.s.
OCTOPAMINA	N = 9 2.47 ± 0.33	N = 9 2.38 ± 0.52	n.s.
AC. VANILMANDELICO	N = 11 5.74 ± 1.84	N = 11 5.46 ± 2.11	n.s.
AC. HOMOVANILICO	N = 11 5.53 ± 1.74	N = 11 4.54 ± 1.76	n.s.
NORADRENALINA	N = 13 0.042 ± 0.047	N = 13 0.035 ± 0.026	n.s.
ADRENALINA	N = 13 0.019 ± 0.013	N = 13 0.013 ± 0.014	n.s.
5-OH-INDOLACETICO	N = 13 5.03 ± 0.70	N = 13 4.75 ± 1.76	n.s.
DOPAMINA	N = 12 0.445 ± 0.140	N = 12 0.364 ± 0.232	n.s.
SEROTONINA	N = 12 6.57 ± 3.04	N = 12 7.95 ± 2.67	n.s.

FIGURA 45  
**SEGUNDA DETERMINACION NEUROTRANSMISORES**  
**SEROTONINA**



DISCUSSION

## DISCUSION

El proceso fundamental que lleva al desarrollo de las crisis convulsivas permanece desconocido en la actualidad. Se han barajado múltiples hipótesis que pudiesen explicar el fenómeno de la epileptogénesis. Al ser los neurotransmisores sustancias con capacidad para modificar la excitabilidad neuronal ha sido analizado su posible implicación en la patofisiología de las crisis convulsivas en numerosas ocasiones.

En este sentido, el G.A.B.A. como neurotransmisor inhibitor más importante y las Monoaminas han sido los más estudiados.

Las aportaciones realizadas en el momento actual están fundamentalmente en el terreno de la Epileptología experimental y en el de la Farmacología. Los estudios en la clínica humana son escasos y fragmentarios, y en ocasiones contradictorios. Esto es así fundamentalmente por tres motivos:

- 1).- No hay uniformidad en los tipos de crisis epilépticas consideradas por cada autor. Es decir, se consideran los resultados obtenidos en grupos constituidos por diferentes formas de epilepsia.
- 2).- Generalmente los estudios se limitan a dos o tres neurotransmisores, como mucho.
- 3).- La falta de uniformidad en el sustrato estudiado (L.C.R., sangre, orina) que hace

difícil extrapolar los resultados obtenidos en los diversos estudios.

Es por ello que consideramos de interés las aportaciones de nuestro estudio, en el que incluimos exclusivamente niños afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, y estudiamos en cada paciente seis Neurotransmisores diferentes, y dos enzimas directamente implicadas en su metabolismo.

Aún siendo conscientes que las muestras estudiadas (sangre y orina) quedan muy lejos del lugar donde se produce el disturbio neuronal, en Medicina hay que tener presente que cuando encontramos una alteración en algún parámetro estudiado, hay que ponerlo en relación con el proceso patológico que consideramos, si no existen otros procesos intercurrentes.

En nuestro estudio hemos encontrado las siguientes alteraciones, en la comparación realizada con un grupo control de iguales características:

- 1.- Una disminución sérica de la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.
- 2.- Un aumento de la excreción urinaria de Acido Homovanílico, 5-Hidroxi-Indolacético y de Serotonina.
- 3.- No encontramos diferencias significativas en la concentración sérica de Octopamina, ni en la excreción urinaria de Acido Vanilmandélico, Noradrenalina, Adrenalina y Dopamina.

Es decir en nuestro trabajo las alteraciones fundamentales se centran en la enzima Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa (enzima clave en la biosíntesis

de las Catecolaminas), así como en el transmisión triptaminérgica y dopaminérgica.

### EDAD Y SEXO

Las diferencias encontradas en nuestro estudio no se relacionaron con la edad ni el sexo de nuestros pacientes, ni en el grupo control ni en el Grupo de Epilepsía-Ausencia de la Infancia.

Nos decidimos a considerar este aspecto en nuestro estudio, dado que las aportaciones de la literatura al respecto son contradictorias, y porque en principio parece lógico pensar, que al tratarse de niños, y como tal sujetos a una maduración evolutiva del Sistema Nervioso y sus funciones, habría que considerar una influencia en este sentido, aunque de la mayoría de los trabajos, se deduce que las cifras de los neurotransmisores alcanzan sus valores definitivos en edades tempranas.

En la literatura revisada, con respecto a la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, no han sido apreciadas diferencias en cuanto al sexo<sup>101.102.103</sup>, pero sí con respecto a la edad.

Algunos autores<sup>101</sup> consideran que los niveles séricos de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa aumentan progresivamente hasta el tercer año de la vida, estabilizándose en niveles adultos en ese momento. Otros<sup>102.103</sup> encuentran que los niveles de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa se elevan hasta los 15-19 años, en los que se alcanzan la máxima concentración, sufriendo pocas variaciones posteriormente, hasta los 40 años, en que nuevamente disminuye la concentración.

Otros trabajos<sup>103</sup> encuentran progresivas elevaciones de la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, hasta los 6 años de edad, en los que se estabiliza su concentración.

Lo que podría deducirse de la revisión de la literatura, es que la concentración de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, o bien sufre pocas variaciones durante la infancia, o bien las variaciones más notables en su concentración se producen en los extremos de la vida (por debajo de los 3 años y por encima de los 40 años) y/o durante el brote puberal.

Ninguno de estos extremos están recogidos en nuestro estudio, y quizás esto explique el hecho de no haber encontrado diferencias significativas respecto a la edad, en la concentración sérica de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.

Con respecto al resto de los neurotransmisores, existen estudios realizados tanto en L.C.R. como en orina. Tanto uno como otros ofrecen resultados discordantes.

En L.C.R. algunos autores<sup>93, 104, 105</sup> no encuentran relación entre la edad y la concentración de ácido 5-Hidroxi-Indolacético y ácido Homovanílico. Otros<sup>95</sup> en un grupo de edad media de 2.5 años y un rango de 6 meses a 6 años, encuentran valores dobles a los encontrados en los adultos. Esto es igualmente corroborado por otros autores<sup>106</sup> que encuentran una disminución exponencial del ácido Homovanílico y del 5-Hidroxi-Indolacético con la edad, pero no para el Metoxi-hidroxi-fenil-glicol (metabolito de la Noradrenalina) en una población cuyas edades oscilaron entre 1 semana y 45 años<sup>107</sup>. Según este último trabajo la concentración licuoral del Metoxi-hidroxi-fenil-glicol

alcanza valores similares a los del adulto a los 8-9 años de edad, y a los 4 años los de 5-Hidroxi-Indolacético. El ácido Homovanílico mantiene niveles superiores a los del adulto por encima de los 10 años de edad.

En orina las diferencias encontradas son también amplias. DE SCHAEPPDRYVER<sup>108</sup> encuentra en un grupo de 104 niños, de edades comprendidas entre un mes y 16 años, un aumento con la edad en la excreción de Noradrenalina, Adrenalina, Normetanefrina, Metanefrina, ácido Vanilmandélico, Dopamina y ácido Homovanílico, al expresar los resultados en mg/24 horas, siendo el grupo de edad comprendida entre 6 y 10 años, los que presentaron una mayor excreción.

Semejantes hallazgos son corroborados por otros autores, aunque difieren unos de otros en la edad en la que son alcanzados los niveles del adulto. STANLEY y cols.<sup>109</sup> encuentra que dicha concentración se alcanza alrededor de los 15 años, CESSION-FOSSION<sup>110</sup> alrededor de los 14 años, y otros como ROSANO<sup>111</sup> prolongan dicho intervalo hasta los 18 años. Por el contrario, autores como VOORHESS<sup>112</sup> y PERRY<sup>113</sup> consideran que a los 10 años los niveles de estos Neurotransmisores son similares a los del adulto.

En cuanto al sexo, la mayoría de los autores, consideran que en los rangos de edad en los que usualmente se desenvuelve el pediatra (0-14 años) no hay diferencias significativas en la excreción de estos metabolitos<sup>111, 114</sup>, aunque tampoco en este aspecto la unanimidad es total, puesto que otros<sup>82</sup> encuentran en L.C.R. de pacientes neurológicos concentraciones más elevadas de ácido Homovanílico en hembras.



Es decir, la literatura revisada es concordante con la existencia de una progresiva maduración de los sistemas simpático-adrenales durante la infancia, ya que se encuentra una elevación de las Catecolaminas y de sus principales metabolitos, con respecto a la edad.

El hecho de que en nuestro estudio, no hayan sido objetivadas diferencias en la concentración urinaria de las Catecolaminas y sus metabolitos, ni con respecto a la edad, ni con respecto al sexo, tanto en el grupo control, como en el grupo de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, puede ser debido, como hemos esgrimido anteriormente a la edad de nuestros pacientes. Sólo había un paciente con edad inferior a los 3 años en el grupo de Epilepsia-Ausencia, y con una edad superior a los 9 años, se incluían 7 niños en el grupo control y 4 en el de Epilepsia-Ausencia. Este hecho, unido a que durante la infancia son admitidas mayores desviaciones standard en la excreción de estos metabolitos<sup>11</sup> podría justificar los resultados obtenidos.

#### 1.- NEUROTRANSMISION TRIPTAMINERGICA.

Debemos recordar que la Serotonina es un neurotransmisor fundamentalmente inhibitor, aunque la acción final que pueda originar dependerá de los circuitos en los que actúe, es decir, producirá efectos excitatorios si actúa sobre vías fundamentalmente inhibitoras.

En nuestro estudio hemos encontrado elevaciones llamativas y constantes en la excreción urinaria de Serotonina y de su metabolito el ácido 5-

Hidroxi-Indolacético en los pacientes afectados de Epilepsia-Ausencia.

Numerosas aportaciones en la literatura encuentran igualmente alteraciones de estos metabolitos en pacientes epilépticos. SCHAYWITZ<sup>22, 104</sup> encuentra en un grupo de pacientes afectados de Gran Mal y Crisis Psicomotoras, cuyas edades oscilaron entre 6 meses y 17 años, una marcada disminución del ácido 5-Hidroxi-Indolacético respecto a un grupo control. Estos pacientes recibían en su totalidad medicación anti-epiléptica. GARELIS<sup>23</sup> en un grupo constituido por pacientes con crisis Psicomotoras y Gran Mal, de edades entre 18 y 72 años encuentra en L.C.R. iguales hallazgos. Estos pacientes recibían también medicación anti-epiléptica. CHADWICK<sup>72</sup> estudió también un grupo de pacientes afectados de crisis de Gran Mal y Epilepsia del Lóbulo Temporal, encontrando concentraciones licuorales de ácido 5-Hidroxi-Indolacético semejante a los controles en enfermos sin medicación anticonvulsiva, pero aumentaba por encima de los valores de los controles en los enfermos que recibían medicación anti-epiléptica. Estos tipos de crisis han sido también estudiados por LAXER<sup>24</sup>. Su grupo de estudio estaba integrado por 18 pacientes afectados de crisis complejas, de edades comprendidas entre 12 y 44 años. Este trabajo evidenció disminución de la concentración del ácido 5-Hidroxi-Indolacético con respecto a los controles, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Entre estos últimos trabajos las diferencias encontradas podrían atribuirse a diversos factores:

- 1.) El tipo de medicación recibida por los pacientes. Esto no puede ser sostenido, puesto que al

tratarse básicamente de los mismos tipos de crisis (Gran Mal, Crisis Psicomotoras) la medicación recibida por ellos era similar (Fenobarbital, Hidantoínas, Primidona). Si las alteraciones encontradas se debiesen a la medicación, como en el trabajo de CHADWICK (72), tendría que producir el mismo efecto en otros pacientes. En otros trabajos realizados en Epilepsia en los que no se especifican los tipos de crisis<sup>113</sup> no se han objetivado diferencias significativas en la excreción de Acido 5-Hidroxi-Indolacético entre pacientes con y sin tratamiento anticonvulsivante.

2.) El tipo de Crisis. Hemos de considerar el hecho que en los trabajos citados anteriormente se mezclan los pacientes afectos de crisis de Gran Mal con los afectos de crisis Psicomotoras.

3.) Niveles plasmáticos de medicación anticonvulsiva. En el trabajo de CHADWICK<sup>72</sup> se observa un aumento del ácido 5-Hidroxi-Indolacético, sólo en aquellos pacientes que presentaban niveles plasmáticos en rangos terapéuticos, y aún elevaciones más importantes, en aquellos pacientes que tenían niveles tóxicos, hasta el extremo de proponer que dicha elevación se podría considerar como un signo más de intoxicación medicamentosa. No obstante SHAYWITZ<sup>92, 104</sup> no encuentra en sus pacientes ningún tipo de relación entre la concentración del ácido 5-Hidroxi-Indolacético y los niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsiva.

Es decir de la revisión de los trabajos expuestos anteriormente no podemos establecer de manera concluyente si la medicación antiepiléptica administrada a estos pacientes podría ejercer su

efecto anticonvulsivante mediante una modificación en el metabolismo de las monoaminas.

En nuestro estudio, al encontrarse todos los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia con medicación antiepiléptica, a excepción de tres de ellos que estaban sin tratamiento, no hemos tenido ocasión de estudiar este aspecto. La neurotransmisión entre los pacientes que recibían Acido Valproico y los que tomaban Etosuximida no ofreció en nuestro estudio diferencias significativas.

Igualmente el grupo de pacientes en el que conseguimos determinar niveles plasmáticos de medicación antiepiléptica (50%) todos, a excepción de uno, presentaron niveles en rangos terapéuticos por lo que tampoco pudimos establecer comparaciones entre ellos.

4.) Proximidad de las crisis. Este aspecto fué considerado unicamente en el trabajo de CHADWICK<sup>72</sup>, apreciándose que la concentración del ácido 5-Hidroxi-Indolacético fué más elevada en los pacientes mejor controlados (sin crisis en los 2 meses previos).

En nuestro trabajo encontramos una marcada elevación en la excreción urinaria de Serotonina, sin que la existencia o no de control crítico modificara dicha elevación. Sin embargo el Acido 5-Hidroxi-Indolacético se excretaba en mayor cuantía en los casos con peor control crítico, mayores alteraciones electroencefalográficas, y en aquellos casos en los que además de las Ausencias Típicas presentaban otros tipos de crisis epilépticas

5.) Empleo de la técnica del Probenecid. Se trata de una sustancia que bloque el transporte activo de sustancias ácidas desde el L.C.R., aumentando con ello su concentración. Podría suceder, por tanto, que pudieran evidenciarse alteraciones en los niveles de los distintos neurotransmisores, que no se hubieran detectado mediante la determinación exclusiva de niveles basales de los mismos. Esta técnica fué empleada por algunos autores<sup>82, 104</sup>, y omitida por otros<sup>72, 83, 86</sup>.

Otros tipos de Epilepsia han presentado igualmente alteración en la transmisión triptamínérgica. En pacientes afectos de Epilepsia Mioclónica Progresiva<sup>84</sup> se ha constatado disminución en la concentración del ácido 5-Hidroxi-Indolacético lícuoral, siendo ésta más acusada en los pacientes más severamente afectados.

ITO<sup>73</sup> estudió un grupo de pacientes afectos de Espasmos Infantiles, no evidenciando diferencias significativas en la concentración de ácido 5-Hidroxi-Indolacético, respecto a un grupo control. COLEMAN<sup>114</sup> en una casuística de niños mongólicos afectos de Síndrome de West (que no es una entidad especialmente frecuente en este tipo de pacientes) encuentra que en un 50 % de ellos habían recibido previamente tratamiento con 5-Hidroxi-triptófano, remitiendo dicho Síndrome en un 15% de ellos al suspender la medicación. En este trabajo la 5-Hidroxi-triptamina parece haber ejercido un efecto excitador.

En Convulsiones Febriles se han realizado también varios estudios. ITO<sup>73</sup> estudió un grupo de niños, varias horas después de haber presentado una Convulsión Febril, y sin haber recibido ningún tipo de

medicación anticonvulsivante. Este estudio no demostró diferencia significativas en la concentración del ácido 5-Hidroxi-Indolacético en L.C.R. entre estos pacientes, y su grupo control

NIETO<sup>117</sup> encuentra en pacientes con Convulsiones Febriles, en orina de 24 horas un aumento en la excreción de Serotonina, y en menor proporción de ácido 5-Hidroxi-Indolacético. Este autor relaciona el aumento de la excreción de Serotonina con un aumento en la producción de la misma, más que con un déficit en su degradación, al encontrarse normal la concentración de la enzima monoaminooxidasa.

Posteriormente ORTIZ<sup>118</sup> en su Tesis Doctoral encuentra una discreta elevación del Acido 5-Hidroxi-Indolacético urinario, pero una excreción de Serotonina dentro de la normalidad, hallazgos que son de difícil interpretación.

La aparente discordancia existente entre los hallazgos encontrados en nuestro estudio, con respecto a los previamente citados, pueden justificarse si se tiene en cuenta que los autores anteriores han valorado el ácido 5-Hidroxi-Indolacético en diversos tipos de crisis epilépticas convulsivas, sobre todo aquellos que hacen referencia a las crisis tipo Gran Mal, en los que desde el punto de vista fisiopatológico existe un predominio de los mecanismos reclutantes o excitadores. Por el contrario nosotros hemos estudiado las Ausencias, proceso en el que desde el punto de vista fisiopatológico existe un predominio de los sistemas antireclutantes o inhibidores. Si tenemos en cuenta que la Serotonina y su principal metabolito, el 5-Hidroxi-Indolacético, es un neurotransmisor inhibidor, resulta lógico pensar que estén disminuidos en las crisis epilépticas convulsivas, y elevadas en las

crisis epilépticas no convulsivas cuyo prototipo es la Ausencia.

El hecho de encontrar cifras normales en la excreción de Serotonina y de Acido 5-hidroxi-Indolacético en las Convulsiones Febriles, se podría deber a que este síndrome epiléptico condicionado a la edad, es expresión más de un desajuste de los mecanismos inhibidores-excitadores, condicionado por factores genéticos. Ello conllevaría un descenso en el umbral convulsivante, y que probablemente actuarían también por alteración de otras sustancias neurotransmisoras

En las crisis Mioclónicas también ha sido encontrada alteraciones en la neurotransmisión triptaminérgica. Hay autores como MUNSAT<sup>71</sup> que atribuyen un déficit de Serotonina cerebral en las crisis Mioclónicas. Otros autores<sup>90</sup> en un grupo compuesto de pacientes afectos de Mioclonías de diversas etiologías administran 5-Hidroxi-Triptofano oral e intravenoso, junto a un inhibidor periférico de la Decarboxilasa (CARBIDOPA), encontrando una mejoría en las crisis en 5/9 pacientes, siendo precisamente en éstos en los que se demostró una disminución del ácido 5-Hidroxi-Indolacético en L.C.R. Este mismo autor presupone que la administración de esta sustancia conseguiría la mejoría de estos pacientes elevando los niveles cerebrales de Serotonina.

En esta misma línea existen otros trabajos<sup>117</sup> que administran a 10 pacientes con epilepsias mal controladas L-DOPA, L-TRIPTOFANO (como precursores de la Dopamina y Serotonina respectivamente) junto a un inhibidor de la monoaminoxidasa. En este estudio solo se objetivó mejoría en 2 paciente, sin que se pudiera correlacionar dicha mejoría con un aumento del ácido 5-Hidroxi-Indolacético en L.C.R.

Alteración de la neurotransmisión en pacientes epilépticos, relacionados con otros aspectos es considerada en el trabajo de SERGUIENKO y cols.<sup>27</sup>. Estos autores estudian en un grupo compuesto por 61 epiléptico (no especificando las formas clínicas de epilepsia) la excreción de 5-Hidroxi-Triptamina y 5-Hidroxi-Indoles totales en orina de 24 horas, encontrando una elevación de los mismos, respecto a un grupo control. Se objetivó que dicha excreción disminuía en los pacientes con mejor respuesta al tratamiento anticolvulsivo, así como en las crisis más breves. Es decir, se relaciona la excreción de 5-Hidroxi-Triptamina con la gravedad de las crisis: a mayor gravedad mayor excreción urinaria de 5-Hidroxi-Triptamina y 5 Hidroxi-Indoles totales. El hecho que los pacientes con un buen control crítico de su enfermedad presentasen una disminución en la excreción de 5-Hidroxi-Triptamina, pudiera ser la expresión de la puesta en marcha de mecanismos de compensación a fin de restaurar el equilibrio de la 5-Hidroxi-Triptamina en el organismo.

Estos hallazgos concuerdan, en gran medida, con los encontrados en nuestro estudio. Nuestros pacientes mantienen unos niveles elevados de Serotonina urinaria, con respecto al grupo control, no constatándose variaciones con ninguno de los eventos estudiados (control crítico, alteraciones electroencefalográficas, asociación con otros tipos de crisis epilépticas, tiempo de evolución de la enfermedad,...).

No obstante hemos encontrado modificaciones en la excreción urinaria de 5-Hidroxi-Indolacético. Esta se encuentra más elevada en los pacientes con peor control crítico, mayores alteraciones electroencefalográficas, y en aquellos que presentan la asociación de otros tipos de crisis convulsivas.



Dá la impresión que la Serotonina pudiera ser el marcador biológico que indicase el predominio del sistema antireclutante o inhibidor, mientras que el ácido 5-Hidroxi-Indolacético indicaría la actividad patológica de aquél. Al sobrepasarse un determinado dintel en la concentración de Serotonina, se produciría un aumento en la excreción de su metabolito el ácido 5-Hidroxi-Indolacético.

Nuestros datos muestran algunas diferencias con respecto al trabajo de SERGUIENKO y cols.<sup>67</sup>. Estos autores no encuentran diferencias en la excreción de 5-Hidroxi-Triptamina y 5-Hidroxi-Indoles totales con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad y a las anormalidades encontradas en el electroencefalograma. Por el contrario nuestro trabajo, con pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia, pone de manifiesto una excreción urinaria de 5-Hidroxi-Indolacético más elevada en aquellos pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a los 6 meses con respecto al grupo control, aunque sin llegar a niveles de significación estadística. Sin embargo cuando las comparaciones se realizaban entre cualquiera de los subgrupos con un tiempo de evolución superior a los 6 meses y el grupo control, las diferencias eran estadísticamente significativas.

Este hecho podría parecer contradictorio con respecto al hallazgo señalado con anterioridad, de un aumento del 5-Hidroxi-Indolacético en los pacintes sin control crítico. Sin embargo al analizar los 15 pacientes que presentaban un tiempo de evolución inferior a los 6 meses, pudimos comprobar que 14 de ellos presentaban crisis en el momento de la determinación de los neurotransmisores, y que en realidad el tiempo de evolución de su enfermedad era muy pequeño

(tiempo medio de 1.4 meses , con rango de 0.25 a 5 meses).

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que a medida que los pacientes presentan mayor número de crisis de Ausencia, existe una mayor excreción de 5-Hidroxi-Indolacético, siendo necesario el transcurso de un tiempo mínimo (que en estos momentos desconocemos) para que dicha excreción difiera estadísticamente de la de los sujetos controles.

Al analizar los pacientes con buen control crítico (10 casos) y comparar su excreción urinaria media de 5-Hidroxi-Indolacético, con la obtenida en el grupo control, se pudo comprobar que no existían diferencias estadísticamente significativas. En estos pacientes el tiempo medio transcurrido desde la última crisis de ausencia fué de 15.7 meses, con un rango que oscilaba entre los 2 y 66 meses.

Estos hallazgos se ven reforzados por los resultados obtenidos en la segunda determinación practicada. En ésta los pacientes estaban mejor controlados, y había transcurrido mayor tiempo desde la última crisis. En este caso no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas en la excreción de 5-Hidroxi-Indolacético con respecto al grupo control.

Es decir de estos datos podría deducirse el hecho que pasado un tiempo sin crisis de ausencias (que también nos es desconocido) la excreción de 5-Hidroxi-Indolacético vuelve a rangos controles.

En nuestro estudio también se ha encontrado relación entre la excreción de 5-Hidroxi-Indolacético y las alteraciones electroencefalo-

gráficas. En aquellos pacientes que mostraban un mejor control electroencefalográfico presentaban una excreción media de Acido 5-Hidroxi-Indolacético inferior a la de aquellos pacientes que presentaban un electroencefalograma alterado.

Finalmente, otros estudios<sup>69</sup> en pacientes epilépticos no encuentran diferencias significativas en la excreción de 5-Hidroxi-Indolacético en orina de 24 horas, en estos pacientes con respecto a sus controles.

Hemos de señalar, que al no haber encontrado en la literatura estudios de la neurotransmisión triptaminérgica en pacientes afectados de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, las comparaciones realizadas, se han hecho como ya hemos revisado con otros tipos de crisis epilépticas.

## 2.- NEUROTRANSMISION CATECOLAMINERGICA.

Los Neurotransmisores catecolaminérgicos, y las enzimas implicadas en su metabolismo, han sido relacionadas con distintas formas clínicas de epilepsia.

En nuestro estudio la alteración más evidente fué la disminución de la concentración sérica de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, respecto a los controles, así como un aumento de la excreción urinaria de ácido Homovanílico.

ORTIZ y cols.<sup>120</sup> en niños afectados de Convulsiones febriles, encuentra una clara disminución de la enzima Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa. Este estudio no demostró relación de la concentración sérica de dicha

enzima, con otros parámetros considerados (antecedentes familiares, tipos de crisis,...). No obstante algunos autores<sup>121</sup>, consideran que la concentración de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa está regida por una base genética.

Al describirse un componente genético en la Epilepsia-Ausencia de la Infancia, y teniendo en cuenta las aportaciones previas, en nuestro estudio investigamos la influencia de los antecedentes familiares de crisis convulsivas en las concentraciones de los diversos neurotransmisores estudiados.

No se encontró relación entre los antecedentes familiares y las alteraciones encontradas en los diversos neurotransmisores estudiados, incluida la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.

Es decir, podemos pensar que la disminución de la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa encontrada en pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia, no se deben a la herencia de un patrón de neurotransmisión determinado, que presuntamente favoreciera el desarrollo de crisis convulsivas.

NIETO<sup>22</sup> encuentra en niños afectos de Convulsiones Febriles una marcada disminución de la concentración sérica de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa y un aumento de la Octopamina sérica, así como también un aumento en la excreción urinaria de Dopamina. Este autor explica estos hallazgos mediante una metabolización de la Dopamina por vías alternativas, dado el aumento de la concentración sérica de Octopamina, correlacionada inversamente con la de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa.

ORTIZ<sup>112</sup> en niños afectos de Convulsiones Febriles encuentra una disminución de la Dopamin- $\beta$ -

Hidroxilasa, más acentuada en las Convulsiones Febriles Atípicas que en las Típicas, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativas. En este estudio no se evidenció relación entre la concentración de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa y las alteraciones electroencefalográficas.

Nuestro trabajo encuentra hallazgos diferentes en este último punto. En nuestros pacientes la concentración sérica de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa se encuentra más disminuída cuanto más cerca estuvieran las crisis de Ausencia en el momento de la determinación de los neurotransmisores, y/o en los casos con asociación de otras crisis convulsivas, y/o mayores alteraciones electroencefalográficas. Esta disminución de la concentración sérica volvía a rangos controles en aquellos pacientes que conseguían un buen control clínico y electroencefalográfico.

De los trabajos revisados, podríamos deducir que la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa desempeña un papel primordial en el umbral convulsivo, y su disminución sería una circunstancia constante en aquellos procesos que cursan con convulsiones. Su normalización sería indicio de un buen control, como hemos podido observar en nuestra serie.

También han sido comunicadas alteraciones en los niveles de la Catecolaminas en las crisis convulsivas. Algunos estudios aportan evidencias para pensar que los cambios observados en las concentraciones de los diversos neurotransmisores, son secundarios a las crisis convulsivas mismas.

SIMON<sup>1,22</sup> evidencia una alteración de las concentraciones plasmáticas de Noradrenalina y Adrenalina tras una única crisis tónico-clónica. Esta

elevación fué máxima a los 10 minutos después de la crisis, volviendo a valores basales aproximadamente a la hora. Este autor considera estos cambios hallados responsables de las alteraciones cardiovasculares presentadas durante las crisis convulsivas.

Otros cambios en la concentración de las Catecolaminas no pueden ser explicados de esta forma. KALFAKIS<sup>123</sup> encuentra en L.C.R. de pacientes afectos de Epilepsia Idiopática una disminución en la concentración de ácido Homovanílico, así como un aumento de la concentración plasmática del mismo, con respecto a sus controles. Todos estos pacientes recibían medicación anticonvulsiva. Estos autores relacionan las alteraciones encontradas con el tratamiento antiepiléptico. Este alteraría la permeabilidad de la barrera hematoencefálica produciéndose así una disminución en el "turnover" central de la Dopamina, debido a una reducción del transporte de sus aminoácidos precursores hacia el cerebro. Esto podría llevar a una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, que podría explicar las hiperquinésias y otros efectos secundarios de la medicación antiepiléptica.

Otros autores encuentran igualmente disminución del Acido Homovanílico en L.C.R. Algunos de ellos<sup>24</sup> relacionan dicha disminución con la severidad de las crisis epilépticas: a mayor severidad menor concentración de ácido Homovanílico.

Otros<sup>25</sup> encuentran disminución del ácido Homovanílico en L.C.R. de pacientes epilépticos que no recibían medicación anticomicial, elevándose a rangos controles al tratar a estos pacientes. Por el contrario, otros autores<sup>22, 104</sup> no encuentran ninguna relación entre la disminución del ácido Homovanílico en

L.C.R. de pacientes epilépticos con los niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsiva.

Otros estudios muestran resultados aún más discrepantes. Hay autores<sup>72, 73</sup> que demuestran cifras elevadas de ácido Homovanílico en L.C.R. en pacientes epilépticos, aunque su relación con el control crítico de la enfermedad la consideran inversa.

CHADWICK<sup>72</sup> objetiva niveles elevados de ácido Homovanílico sólo en los casos con buen control crítico, en los que los niveles plasmáticos de la medicación anticonvulsiva alcanzaba rangos terapéuticos o tóxicos; mientras que ITO<sup>73</sup>, tras la instauración de un tratamiento con ACTH y consecución de un buen control crítico en pacientes afectados de Espasmos Infantiles, observa una disminución en los niveles licuorales de ácido Homovanílico.

Otros autores comunican concentraciones normales de ácido Homovanílico en L.C.R. de pacientes epilépticos. Es el caso de LEINO<sup>84</sup>, HABEL<sup>85</sup> y NIETO<sup>86, 117</sup>. Este último autor encuentra en orina de 24 horas normalidad en la excreción urinaria de ácido Homovanílico, pero aumento en la excreción de Dopamina.

En nuestro estudio hemos encontrado un incremento de la excreción urinaria de ácido homovanílico en pacientes afectados de Epilepsia-Ausencia, con respecto al grupo control, pero normalidad en la excreción urinaria de Dopamina.

Encontramos que la excreción de ácido Homovanílico es más elevada en los pacientes que presentaron además algún tipo de crisis epilépticas diferentes de las ausencias, y a medida que el tiempo

de evolución de la enfermedad fué mayor. Sin embargo dicho aumento no se vió influído por el grado de control de las crisis de Ausencia, permaneciendo igualmente elevada en los pacientes bién o mal controlados. De igual manera tampoco influyó las alteraciones electroencefalográficas permaneciendo igualmente elevada la excreción urinaria en los pacientes con electroencefalogramas normales, así como en los que tenían electroencefalogramas patológicos.

En nuestro estudio hemos podido comprobar un aumento significativo en la excreción de ácido Homovanílico y de Adrenalina en los pacientes con crisis complejas, con respecto a aquellos que padecían crisis de Ausencia Simples. Aunque igualmente se objetivó un aumento de ácido Vanilmandélico en los pacientes con crisis complejas, éste no llegó a tener significación estadística.

De los resultados obtenidos podría deducirse que la alteración en la Neurotransmisión Dopaminérgica, pudiera estar más en relación con la asociación de otros tipos de crisis (como Gran Mal, Convulsiones Febriles, ...), que con las Ausencias mismas.

No encontramos una explicación convincente para el aumento objetivado en la excreción urinaria del ácido Homovanílico, a no ser que traduzca un catabolismo aumentado de la Dopamina por una vía metabólica alternativa diferente de la Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa, y que justificase igualmente la normalidad encontrada en la excreción urinaria del resto de las Catecolaminas estudiadas.

También han sido realizadas comunicaciones en epilepsia clínica estudiando los niveles de Metoxi-



hidroxi-fenil-glicol (metabolito principal de la Noradrenalina).

LAXER<sup>63,64</sup> no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la concentración de dicho metabolito en L.C.R. en un grupo de pacientes epiléptico. Otros autores<sup>65,66</sup> encuentran una concentración aumentada de Metoxi-hidroxi-fenil-glicol en orina de 24 horas de pacientes epilépticos, que no recibían medicación anticomicial.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en la excreción de Noradrenalina, Adrenalina y ácido Vanilmandélico entre el grupo de Epilepsia-Ausencia y el grupo control.

Señalamos igualmente la ausencia en la literatura revisada de estudios de la neurotransmisión catecolaminérgica en niños afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, por lo que las comparaciones se han realizado con otros tipos de crisis epilépticas.

CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

- 1.- En nuestro estudio los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia presentan claras alteraciones en la neurotransmisión con respecto al grupo control.
- 2.- La edad y el sexo no han influenciado las alteraciones encontradas en los distintos neurotransmisores estudiados.
- 3.- Descartamos la existencia de un patrón de neurotransmisión heredado que predisponga a padecer crisis convulsivas, entre nuestros pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia.
- 4.- La concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA es llamativamente inferior en nuestros pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia respecto al Grupo Control ( $p < 0.0001$ ).
- 5.- En nuestros pacientes la concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA es menor en los casos con mal control crítico de su enfermedad, mayores alteraciones electroencefalográficas y en los que se asocian a las Ausencias, otros tipos de crisis convulsivas. Pensamos que la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA podría estar implicada en la disminución del umbral convulsivo, así como ser su marcador de un buen control de la enfermedad, al alcanzar valores controles en los pacientes bien controlados.

- 6.- La excreción urinaria de SEROTONINA, ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO y ACIDO HOMOVANILICO es mayor en los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia que en el Grupo Control ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.003$  y  $p < 0.0001$  respectivamente).
  
- 7.- La excreción de SEROTONINA permanece constantemente elevada sin sufrir variaciones con ninguno de los eventos estudiados. Consideramos que la SEROTONINA podría actuar como un marcador biológico, que indicaría en este tipo de pacientes el predominio de los sistemas antirreclutantes o inhibidores existentes en este tipo de desórdenes convulsivos.
  
- 8.- La excreción de ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO es más elevada en los pacientes que presentan un peor control crítico, mayores alteraciones electroencefalográficas, en los que se asocia algún otro tipo de crisis convulsiva diferente a las ausencias, y en aquellos con una evolución de su enfermedad superior a los 6 meses. Consideramos que el ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO indicaría la actividad patológica del sistema antirreclutante, excretándose en exceso al sobrepasar un determinado dintel de Serotonina.
  
- 9.- La excreción de ACIDO HOMOVANILICO es mayor en los pacientes que tienen asociada algún tipo de crisis convulsiva diferente a las Ausencias.

10.- En las Ausencias Complejas parece existir una hiperactividad catecolaminérgica respecto a las Ausencias Simples (existe un aumento en la excreción de ACIDO HOMOVANILICO, ADRENALINA y ACIDO VANILMANDELICO).

RESUMEN

## RESUMEN

Hemos realizado un estudio de la neurotransmisión catecolaminérgica y triptaminérgica en niños afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia.

Para ello hemos estudiado los siguientes neurotransmisores y enzimas implicadas en su metabolismo: 1.) Sangre: DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA y OCTOPAMINA. 2.) Orina: ACIDO VANILMANDELICO, ACIDO HOMOVANILICO, NORADRENALINA, ADRENALINA, ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO, DOPAMINA y SEROTONINA.

Hemos aplicado un mismo protocolo de estudio en un grupo constituido por 40 pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia, y en un grupo control constituido igualmente por 40 niños sanos, de características de edad, sexo y condiciones socioeconómicas similares.

La determinación de los neurotransmisores anteriormente citados supuso la exclusión de la dieta de una serie de medicamentos y alimentos conocidos por interferir la biosíntesis de las catecolaminas, o por presentar reacciones cruzadas con la determinación de algunos neurotransmisores. Esta dieta fué realizada durante las 72 horas previas a la toma de las muestras, tanto de sangre como de orina de 24 horas. A esta dieta se sometieron todos los sujetos, tanto los controles como los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia.

Hemos encontrado en nuestros pacientes una llamativa disminución de la concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA ( $p < 0.0001$ ), así como un aumento en la excreción urinaria de ACIDO 5-HIDROXI-INDOL-

ACETICO ( $p < 0.003$ ), ACIDO HOMOVANILICO ( $p < 0.0001$ ) y de SEROTONINA ( $p < 0.0001$ ); siendo las alteraciones más llamativas las encontradas en la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA y en la SEROTONINA.

No se objetivó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la concentración sérica de OCTOPAMINA, ni en la excreción urinaria de NORADRENALINA, ADRENALINA, ACIDO VANILMANDELICO y DOPAMINA.

En 15 pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia repetimos el protocolo de estudio transcurrido un tiempo medio de 16.7 meses con la finalidad de objetivar una posible variación en las concentraciones de los diversos neurotransmisores al variar las circunstancias (presencia de crisis, tiempo de evolución, alteraciones electroencefalográficas,...).

Las diferencias objetivadas en esta segunda determinación, con respecto a la primera, fueron mejor control crítico, menor proporción de alteraciones electroencefalográficas. Con respecto al grupo control, las diferencias objetivadas en esta segunda determinación fué una excreción aumentada de SEROTONINA ( $p < 0.0001$ ).

Investigamos la relación de los hallazgos obtenidos en el grupo de Epilepsia-Ausencia, con los siguientes aspectos:

1).- Parámetros clínicos: Edad, sexo, antecedentes familiares de crisis epilépticas, antecedentes personales de padecer otras crisis epilépticas diferentes de las Ausencias, control crítico de la enfermedad, tipo de Ausencia presentada por el



paciente, tratamiento anticonvulsivante y tiempo de evolución de la enfermedad.

2).- Parámetros electroencefalográficos: Normalidad o anormalidad del electroencefalograma en el momento de la determinación de los neurotransmisores.

3).- Parámetros analíticos: Intentamos investigar si las alteraciones encontradas presentaban relación con los niveles plasmáticos de medicación anticonvulsivante, aunque no pudimos establecer comparaciones en este sentido, ya que en los casos en que determinamos niveles plasmáticos (50%) se encontraban todos en rangos terapéuticos, a excepción de uno.

Los resultados obtenidos al establecer estas comparaciones fueron los siguientes:

#### 1.- DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Está significativamente disminuída en el grupo de Epilepsía-Ausencia, respecto al grupo control ( $p < 0.0001$ ).

No se influencia ni por la edad, ni por el sexo de los pacientes. La existencia de antecedentes familiares de crisis convulsivas, no modifica tampoco las tasas séricas de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, con respecto a los pacientes que carecían de estos antecedentes.

Los pacientes que padecían otros tipos de crisis epilépticas (tónico-clónicas,

convulsiones febriles), además de las Ausencias, presentaron niveles plasmáticos significativamente menores de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA ( $p < 0.05$ ), respecto a los que carecían de dichos antecedentes.

Los pacientes con mal control crítico de su enfermedad poseían unas concentraciones inferiores de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA, con respecto a aquellos otros pacientes que se encontraban bien controlados ( $p < 0.05$ ). Además es de señalar que estos últimos no presentaban diferencias significativas con respecto a las concentraciones obtenidas en el grupo control.

Los pacientes con electroencefalogramas patológicos presentaban unas concentraciones de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA inferiores a aquellos que tenían un Electroencefalograma normal, siendo más acusadas las diferencias en aquellos pacientes que presentaban actividad crítica espontánea ( $p < 0.04$ ) con respecto a los que ésta era desencadenada mediante estimulación luminosa intermitente y/o hiperventilación ( $p < 0.05$ ).

El tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad, el tratamiento médico recibido, o el tipo de crisis de Ausencia que padecían los pacientes, no tenían influencia significativa sobre la concentración sérica de DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA.

Estos hechos encontrados en nuestro estudio nos llevan a pensar que la DOPAMIN- $\beta$ -HIDROXILASA desempeña un papel primordial en el umbral convulsivo, y que su disminución sería una constante en los procesos que cursan con convulsiones. La normalización de su concentración sería

un indicador de buen control de la enfermedad, como hemos observado en nuestra serie.

## 2.- NEUROTRANSMISION TRIPTAMINERGICA.

La excreción urinaria de Serotonina esta significativamente elevada en los pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia con respecto al grupo control ( $p < 0.0001$ ).

Esta excreción es constante, permaneciendo aumentada, sin sufrir modificaciones por ninguno de los eventos clínicos y/o electroencefalográficos estudiados.

La excreción de 5-HIDROXI-INDOL-ACETICO está igualmente elevada en el Grupo de pacientes afectos de Epilepsia-Ausencia de la Infancia ( $p < 0.003$ ). Dicha excreción no se ve influenciada por la edad o el sexo.

Los pacientes con antecedentes familiares de crisis epilépticas presentaban excreciones urinarias de 5-HIDROXI-INDOLACETICO similares a las que presentaban los pacientes que carecían de estos antecedentes. Sin embargo aquellos pacientes que padecían además otros tipos de crisis convulsivas mostraban una elevación en la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO ( $p < 0.05$ ) con respecto a los que solamente padecían Ausencias. Estos últimos no presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Los casos con mal control crítico de la enfermedad, y que habían tenido crisis de

ausencias los días previos a la determinación de los neurotransmisores, presentaron mayor excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO ( $p < 0.05$ ) en comparación con la excreción obtenida en aquellos pacientes con buen control crítico. Estos últimos no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.

Igualmente los pacientes que mostraban un electroencefalograma patológico eran los únicos que presentaban un aumento significativo de la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO respecto al grupo control.

El tiempo de evolución de la enfermedad influyó en la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO. Fueron constatadas diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes afectados de Epilepsia-Ausencia cuyo tiempo de evolución de su enfermedad era superior a los 6 meses.

El tipo de Ausencia presentado por el paciente, o el tratamiento farmacológico que recibían, no influenciaba la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

En los pacientes afectados de Epilepsia-Ausencia, pensamos que la SEROTONINA podría ser el marcador biológico indicador del predominio de los sistemas antirreclutantes o inhibidores existentes en las Epilepsias Generalizadas No Convulsivas. El ACIDO 5-HIDROXI-INDOLACETICO indicaría la actividad patológica de los sistemas antirreclutantes (en los casos con peor control crítico, mayores alteraciones electroencefalo-gráficas). Cuando se sobrepasa un determinado dintel

en la concentración de SEROTONINA existiría un aumento en la excreción de 5-HIDROXI-INDOLACETICO.

### 3.- NEUROTRANSMISION CATECOLAMINERGICA.

El grupo afecto de Epilepsia-Ausencia de la Infancia presentó una excreción urinaria de ACIDO HOMOVANILICO superior a la del grupo control ( $p < 0.001$ ).

La excreción no sufrió modificaciones con la edad, el sexo, o la presencia en los antecedentes familiares de desórdenes convulsivos. No obstante los pacientes que presentaron otras crisis epilépticas (además de las Ausencias) mostraron una excreción de ACIDO HOMOVANILICO superior a la que presentaban aquellos pacientes que sólo padecían Ausencias ( $p < 0.05$ ). La excreción de ACIDO HOMOVANILICO en estos últimos pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas al compararla con la obtenida en el grupo control.

El control crítico de la enfermedad no modificó la excreción de ACIDO HOMOVANILICO, permaneciendo elevada tanto en los pacientes bien controlados, como en aquellos otros que presentaban crisis de Ausencias en el momento de la determinación de los neurotransmisores.

La presencia o no de alteraciones electroencefalográficas tampoco tenía influencia en la excreción urinaria de ACIDO HOMOVANILICO, persistiendo elevada respecto al grupo control tanto en los pacientes con electroencefalograma normal, como

en aquellos en los que su electroencefalograma mostraba alteraciones.

El tiempo de evolución de la enfermedad influyó en la excreción de ACIDO HOMOVANILICO. Esta no alcanzó diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control hasta que no transcurrieron más de 6 meses de evolución de la enfermedad.

Los pacientes que presentaban Ausencias Complejas excretaban mayores cantidades de ACIDO HOMOVANILICO, que los que tenían Ausencias Simples ( $p < 0.04$ ). Esto podría indicar una actividad catecolaminérgica en las Ausencias Complejas.

El tipo de tratamiento farmacológico realizado por el paciente no tuvo influencia en la excreción de ACIDO HOMOVANILICO.

No encontramos una explicación convincente para el aumento del ACIDO HOMOVANILICO, a no ser que traduzca un catabolismo aumentado de la DOPAMINA por vías metabólicas alternativas, y que a su vez justificase la normalidad en la excreción de las restantes catecolaminas.

En cuanto al resto de las Catecolaminas estudiadas (NORADRENALINA, ADRENALINA, ACIDO VANILMANDELICO y DOPAMINA) sólo encontramos alguna variación en la excreción de ADRENALINA. Los pacientes que padecían Ausencias Complejas presentaban una mayor excreción de ADRENALINA ( $p < 0.01$ ) con respecto al resto de los pacientes. También presentaron una mayor eliminación de ACIDO VANILMANDELICO, aunque sin llegar a unos niveles significativos.

BIBLIOGRAFIA

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- GASTAUT H. Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. **Epilepsia** 1970, 11:102-113.
- 2.- DREIFUSS FE, MARTINEZ-LAGE M, ROGER J, SEINO M, WOLF P, DAM M (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy). Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. **Epilepsia** 1985, 26:268-278.
- 3.- LOISEAU P. L'Épilepsie-Absences de l'Enfant. En "Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent". ROGER J, DRAVET C, BUREAU M, DREIFUSS FE, WOLF P. J LIBBEY Eurotext 1984, 108-122.
- 4.- STEWART LF, DREIFUSS FE. Centrencephalic seizure discharges in focal hemispheric lesions. **Arch Neurol** 1972, 26:409-419.
- 5.- LOISEAU P, COHADON F, COHADON S. Recording of absences of petit mal type in man of 40, with epileptic attacks since the age of 3, who had a frontal glioma. **Electroenceph Clin Neurophysiol** 1971, 30:251-256.
- 6.- NIEDERMEYER E. The generalized epilepsies. Springfield III. Charles C. Thomas. 1972.
- 7.- SCHERMAN R, ABRAHAM K. "Centrencephalic" electroencephalographic patterns in precocious puberty. **Electroenceph Clin Neurophysiol** 1963, 15:559-567.
- 8.- ANDERMANN F. Absence attacks and diffuse neuronal disease. **Neurology** 1967, 17:205-212.



- 9.- MEENCKE HJ, JANZ D. The Sygnificance of Microdysgenesis in Primary Generalized Epilepsy: An Answer to the Considerations of Lyon and Gastaut. **Epilepsia** 1985, 26:368-371.
- 10.- MEENCKE HJ, JANZ D. Neuropathological Findings in Primary Generalized Epilepsy: A Study of Eight Cases. **Epilepsia** 1984, 25:8-21.
- 11.- LYON G, GASTAUT H. Considerations on the Significance Attributed to Unusual Cerebral Histological Findings Recently Described in Eight Patients with Primary Generalized Epilepsy. **Epilepsia** 1985, 26:365-367.
- 12.- GUERRERO-GIGUEROA R, BARROS A, deBALBIAN VM y cols. Experimental "petit mal" in kittens. **Arch Neurol** 1963, 9:297-306.
- 13.- BERKOVIC SF, ANDERMANN F, ANDERMANN E, GLOOR P. Concepts of absence epilepsies: Discrete syndromes or biological continuum?. **Neurology** 1987, 37:993-1000.
- 14.- METRAKOS JD, METRAKOS K. Genetics of convulsive disorders. Part I. Introductions problems. Methods and basalines. **Neurology** 1960, 10:228-240.
- 15.- METRAKOS JD, METRAKOS K. Genetics of convulsive disorders. Part II - Genetic and electroencephalographic studies in centrecephalic epilepsy. **Neurology** 1961, 11:464-483.
- 16.- DOOSE H, GERKEN H, HORSTMANN T. Genetic factors in spike wave absences. **Epilepsia** 1973, 14:57-75.

- 17.- MORISON RS, DEMPSEY EW. A study of thalamocortical relations. **Am J Physiol** 1942, 135:281-292.
- 18.- JASPER HH, DROOGLEEVER-FORTUYN J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. **Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis** 1946, 26:272-298.
- 19.- HOLOWACH J, THURSTON DL, O'LEARY JL. Petit Mal Epilepsy. **Pediatrics** 1962, 30:893-901.
- 20.- GLOOR P. Generalized Epilepsy with Spike-and-Wave Discharge: a Reinterpretation of Its Electrographic and Clinical Manifestations. **Epilepsia** 1979, 20:571-588.
- 21.- LIVINGSTON S, TORRES I, PAULI L, RIDER RV. Petit Mal Epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. **JAMA** 1965, 194:113-118.
- 22.- CAVAZZUTI GB. Epidemiology of Different Types of Epilepsy in School Age Children on Modena, Italy. **Epilepsia** 1980, 21:57-62.
- 23.- DALBY MA. Epilepsy and 3 per second spike and wave rhythmus. A clinical electroencephalographic and prognostic analysis of 346 patients. **Acta Neurol Scand** 1969, 45 suppl: 40.
- 24.- GIBBERD. The Prognosis of Petit Mal. **Brain** 1966, 89:531-538.
- 25.- RUA ELORDUY MJ, MADOZ JAUREGUI P, PRATS VINAS JM. Petit mal ausencia y manifestaciones focales EEG intercriticas. Su asociación con la epilepsia benigna infantil con paroxismos rolándicos. **Arch de Neurobiol** 1983, 46:305-310.

- 26.- PENNY JR, PORTER RJ, DREIFUSS FE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain* 1975, **98**:427-440.
- 27.- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epilepsy. *Epilepsia* 1981, **22**:489-501.
- 28.- DRURY I, DREIFUSS FE. Pyknoleptic petit mal. *Acta Neurol Scand* 1985, **72**:353-362.
- 29.- LOISEAU P, COHADON F, ETCHEVERRY ML. Le petit mal et ses frontières. En Rapport de Neurologie. PARIS. Masson 1971, 7-299.
- 30.- FEJERMAN N, MEDINA CS. Convulsiones en la Infancia. Madrid. Editorial Fundamentos. 1979.
- 31.- COBB WA, GORDON N, MATTHEWS C, NIEMEN EA. The occipital delta rythum in petit mal. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1961, **13**:142-143.
- 32.- OLLER-DAURELLA L, SANCHEZ ME. Evolución de las ausencias típicas. *Rev Neurol (Barc)* 1981, **40**:81-102.
- 33.- OLLER-DAURELLA L, OLLER L. El pronostico del petit mal. Evolución de 147 casos de epilepsia iniciada por ausencias típicas. *Rev Esp Pediatr* 1977, **194**:129-148.
- 34.- LOISEAU P. Les épilepsies dites bénignes de la deuxième enfance. *La Revue du Practicien* 1981, **31**:4131-4148.

- 35.- SATO S, DREIFUSS FE, PENRY JK, KIRBY DD, PALESCH Y. Long-term follow-up of absence seizures. **Neurology** 1983, 33:1590-1595.
- 36.- DELGADO-ESCUETA AV, TREIMAN DM, WALSH GO. The treatable epilepsies (first of two parts). **New Engl J Med**. 1983, 308:1508-1514.
- 37.- LOISEAU P, PESTRE M, DARTIGUES JF, COMMENGESD, BARBEGER-GATEAU C, COHADON S. Long-term Prognosis in two forms of childhood epilepsy: typical absence seizures and epilepsy with Rolandic (centrotemporal) EEG foci. **Ann Neurol** 1983, 13:642-648.
- 38.- SATO S, DREIFUSS FE, PENRY JK. Prognostic factors in absence seizures. **Neurology** 1976, 26:788-796.
- 39.- ADAMS DJ, LUDERS H, PIPPENGER Ch. Sodium valproate in the treatment of intractable seizure disorders: A clinical and electroencephalographic study. **Neurology** 1975, 28:152-157.
- 40.- LOISEAU P, COHADON F, COHADON S. Le petit mal qui guerit, guérit rapidement. **J Med Lyon** 1966, 1108: 1557-1565.
- 41.- GASTAUT H, ZIFKIN BG, MARIANI E, SALAS PUIG J. The long-term course of primary generalized epilepsy with persisting absences. **Neurology** 1986, 36:1021-1028.
- 42.- HERTOFT P. The clinical electroencephalographic and social prognosis in petit mal. **Epilepsia** 1963, 4: 298-314.
- 43.- ARMIJO JA, ASTUDILLO AW, BARRAQUER-BORDAS Ll, y cols. "Neurofarmacología fundamental y clínica".

- FLOREZ J y MARTINEZ-LAGE JM editores. ENUSA y Publicaciones Universidad de Santander. Pamplona, Santander. 1983.
- 44.- CALNE DB. Neurotransmitters, neuromodulators, and neurohormones. *Neurology* 1979, 29:1517-1521.
- 45.- SOCIEDAD ANDALUZA DE NEUROLOGIA. I Curso de Actualización en Neurobiología, Neurotransmisores y Neuromoduladores. MIR-JORDANO D. Neurotransmisión catecolaminérgica. Neuronas catecolaminérgicas. 1981-1982.
- 46.- JOHNSTON MV, SINGER HS. Brain Neurotransmitters and Neuromodulators in Pediatrics. *Pediatrics* 1982, 70:57-68.
- 47.- DHONDT JL Le neurotransmission et les neurotransmetteurs cérébraux. *La Médecine Infantile* 1979, 4:529-538.
- 48.- IVERSEN LL, BRAESTRUP C, NIELSEN M, JESSELL TM, SNYDER SH. Neurotransmisores. Introducción. Ansiedad. Dolor. Esquizofrenia. *Lancet* (ed. español) 1983, 2:187-207.
- 49.- GUYTON
- 50.- VIGOURET JM. Neurotransmisores. Publicaciones SANDOZ S.A. Basilea. 1982.
- 51.- CREESE I. Dopamine Receptors explained. *Trends Neurosci* 1982, 5:40-43.
- 52.- VAQUERO-RUIZ F, JIMENEZ-JIMENEZ L, NUÑEZ VAZQUEZ JM. Estudio analítico y biológico de las aminas biógenas. *Academia Medicina de Sevilla* 1979.

- 53.- MARTINEZ JL, JENSEN RA, MESSING RB, VAZQUEZ BJ, SOUMIRAN-MORAT B, GEDDES D, LIANG KC, McGAUGH JL. Central and peripheral actions of amphetamine on memory storage. **Brain Res** 1980, 182:157-166.
- 54.- ANONIMO. Neurotransmisores y envejecimiento cerebral. Publicaciones **Sandoz S.A.** Basilea. 1978.
- 55.- SANDLER M. Endocrinología experimental y clínica de las catecolaminas. **Rev. Med Suiza** 1970, 24:625-631.
- 56.- MOORE RY. Catecholamina Neuron Systems in Brain. **Ann Neurol** 1982, 12:321-327.
- 57.- ASBERG M, TRASKMAN L, THOREN P. Serotonin depression. A biochemical subgroup within the affective disorders?. **Science** 1976, 191:478-480.
- 58.- van PRAAG HM, SPERO L, MARSDEN CD, ROSSOR MN. Neurotransmisores. Depresión. Epilepsia. Enfermedades de los ganglios basales. Demencia. **Lancet** (ed. español) 2:274-297.
- 59.- De WIED D. Schizophrenia as an inborn error in degradation of  $\beta$ -endorphin: a hypothesis. **Trend Neurosci** 1979, 2:79-82.
- 60.- HOKFELT B,T KELLERTH JO, NILSSON G, PERNOW B. Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. **Brain Res** 1975, 100:235-252.
- 61.- VUGER T, RASCHER W, SCHUSTER C, PAULOVITCH R, SCHONIG A, DIETZ R, GAUTEU D. Central blood pressure effects of substance P and angiotensin II: Role of

- the sympathetic nervous system and vasopressin. *Eur J Pharmacol* 1981, 71:33-42.
- 62.- FARIELLO RG, GOLDEN GT, BLACK JA. Activating Effects of Homotaurine and Taurine on Corticoreticular Epilepsy. *Epilepsia* 1981, 22:217-224.
- 63.- RIBAK CHE, HARRIS AB, VAUGHN JE, ROBERTS E. Inhibitory, GABAergic Nerve Terminals Decrease at Sites of Focal Epilepsy. *Science* 1979, 205:211-214.
- 64.- SLOPER JJ, JOHNSON P, POWELL TPS. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infants monkeys following control hypoxic: A possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980, 198:204-209.
- 65.- STACH R, KACZ D. Effect of Combined Dopaminergic and GABA-ergic Stimulation on Ouabain-Induced Epileptiform Activity. *Epilepsia* 1977, 18:417-423.
- 66.- LOSCHER W, RATING D, SIEMES H. GABA in Cerebrospinal Fluid of Children with Febrile Convulsions. *Epilepsia* 1981, 22:697-702.
- 67.- SCHMIDT D, LOSCHER W. GABA concentrations in cerebrospinal fluid and plasma of patients with epileptic seizures. En "Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy". MORSELLI PL, LLOYD KG, LOSCHER W, MELDRUM B, REYNOLDS EH editors. Raven Press, New York 1981. 315-323.
- 68.- SCHECHTER PJ, HANKE NFJ, GROVE J, HUEBERT N, SJOERDSMA A. Biochemical and clinical effects of gamma-vinylGABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984, 34:182-186

- 69.- SPERO, L. Epilepsy. **Lancet** 1982, 2:1319-1322.
- 70.- JERI AP. The effect of Reserpine on the scalp and basal electroencephalogram. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1956, 8:150.
- 71.- MUNSAT TL. Serotonin and Myoclonic Seizures. **New Engl J Med** 1977, 297:101-102.
- 72.- CHADWICK D, JENNER P, REYNOLDS EH. Amines, Anticonvulsivants and epilepsy. **Lancet** 1975,1:473-476.
- 73.- McNAMARA JO. Role of neurotransmitters in seizure mechanisms in the kindling model of epilepsy. **Federation Proc.** 1984, 43:2516-2520.
- 74.- CRAIG Chr. Evidence for a role of neurotransmitters in the mechanism of topical convulsant models. **Federation Proc** 1984, 43:2525-2528.
- 75.- COLASANTI BK, GRAIG CR. Brain concentrations and synthesis rates of biogenic amines during chronic cobalt experimental epilepsy in the rat. **Neuropharmacology** 1973, 12:221-232.
- 76.- DOW RC. HILL AG, McQUEEN JK. Effects of some dopamine receptor stimulants on cobalt-induced epilepsy in the rat. **Br J. Pharmacol** 1974, 52:135.
- 77.- STACH R, KACZ D. Effect of combined dopaminergic and GABA-ergic stimulation of ouabain-induced epileptiform activity. **Epilepsia** 1977, 18:417-423.
- 78.- WADA JA. Epileptogenic Cerebral Electrical Activity and Serotonin Levels. **Science** 1961, 134:1688-1690.



- 79.- BRULEY ES, FERRENDELLI JA. Regulatory effects of neurotransmitters on electroshock and pentylenetetrazol seizures. **Federation Proc** 1984, **43**:2521-2524.
- 80.- JOBE PC, LAIRD II, HO KO K, RAY T, DAILEY JW. Abnormalities in Monoamine Levels in the Central Nervous System of the Genetically Epilepsy-Prone Rat. **Epilepsia** 1982, **23**:359-366.
- 81.- WOODBURY DM. Neurotransmitters and epilepsy: distinguishing characteristics and unifying precepts. **Federation Proc** 1984, **43**:2529-2531.
- 82.- SHAYWITZ BA, COHEN DJ, LECKMAN JF, YOUNG JG, BOWERS MB. Ontogeny of Dopamine and Serotonin Metabolites in the Cerebrospinal Fluid of Children with Neurological Disorders. **Develop Med Child Neurol** 1980, **22**:748-754.
- 83.- GARELIS E, SOURKES TL. Use of cerebrospinal fluid drawn at pneumoencephalography in the study of monoamine metabolism in man. **Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry** 1974, **37**:704-710.
- 84.- LEINO E, McDONALD E, AIRAKSINEN MM, RIEKKINEN PJ. Homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid levels in cerebrospinal fluid of patients with progressive myoclonus epilepsy. **Acta Neurol Scandinav** 1980, **62**: 41-54.
- 85.- HABEL A, YATES CM, McQUEEN JK, BLACKWOOD D, ELTON RA. Homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid in lumbar cerebrospinal fluid in children with afebrile and febrile convulsions. **Neurology** 1981, **31**: 488-491.

- 86.- LAXER KD, SOURKES TL, FANG DTY, YOUNG SN, GAUTHIER SG, MISSALA K. Monoamine metabolites in the CSF of epileptic patients. **Neurology** 1979, 29:1157-1161.
- 87.- SERGUIENKO N, GONZALEZ-QUEVEDO A, GONZALEZ-PEREZ N, SIMON-CANTON L. Excreción de 5-Hidroxitriptamina y 5-Hidroxiindoles totales en la epilepsia. **Rev Neurol** 1977, 22: 167-172.
- 88.- NIETO BARRERA M, JIMENEZ J, GANDAU R, VAQUERO F, RUFO M. Role of Cathecolaminergic and Serotonergic Neurotransmitters in Febrile Convulsions. **Int Pediatr** 1987, 2:275-278.
- 89.- BALIGA L, RAO A, RAJA A, RAO SN. A study of urinary excretion of biogenic amine metabolites in epilepsy. **Acta Neurol Scand** 1983, 68:413-416.
- 90.- CHADWICK D, HARRIS R, JENNER P, REYNOLDS R, MARSDEN CD. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. **Lancet** 1975, 2:434-435.
- 91.- QUESNEY LF, ANDERMANN PF, LAL S, PRELEVIC S. Transient abolition of generalized photosensitive epileptic discharge in humans by apomorphine, a dopamine-receptor agonist. **Neurology** 1980, 30:1169-1174.
- 92.- QUESNEY LF, ANDERMANN DF, GLOOR P. Dopaminergic mechanism in generalized photosensitive epilepsy. **Neurology** 1981, 31:1542-1544.
- 93.- ITO M, OKUNO T, MIKAWA H, OSUMI Y. Elevated Homovanillic Acid in Cerebrospinal Fluid of Children with Infantile Spasms. **Epilepsia** 1980, 21:387-392.

- 94.- GARCIA-ALONSO F, GONZALEZ DE SUSO MJ, PALOP BAIXAULI R, CARCAS SANSUAN A, SERRANO CASTRO MA. Declaración de HELSINKI (recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos) 18ª Asamblea Médica Mundial HELSINKI 1964, 29ª Asamblea Médica Mundial TOKIO 1975 y 35ª Asamblea Médica Mundial VENECIA 1983. En Monografías Técnicas . Ensayos Clínicos en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Publicación, Documentación y Biblioteca del Ministerio de Sanidad y Consumo. 1988. 61-64 y 101-107.
- 95.- WAHLEFELD AW, HOLZ G, BERGMAYER HV. En "Methoden der enzymatischen analyse" BERGMAYER, 3ª edición. Tomo II, Verlag Chemie, Weinheim. 1974, 1834.
- 96.- AMSTRONG MD, MacMILLAN A. Identification of a major urinary metabolite of norepinefrine. *Federation Proc* 1957, 16:146-149.
- 97.- LUND A. Simultaneous fluorimetric determinations of adrenaline and Noradrenaline in blood. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1950, 6:137-138.
- 98.- ANTON AH, SAYRE DF. A study of factors affecting the aluminium oxide trihydroxyndole procedure for de analysis of catecholamines. *J Pharmacol Expth Therap* 1962, 138:360-375.
- 99.- UDENFRIENDS S, WEISSBACH H, BRODIE BA. Assay of Serotonin and related metabolites. En "Methods of Biochem. Anal D GLICK ed. Interscience. New York, 1958., 95.

- 100.- NAGATSU T, UDENFRIENDS S. Photometric assay of Dopamin-beta-hydroxylase. Activity in human blood. *Clinical Chemistry* 1972, **18**:980-983.
- 101.- GEFFEN L. Serum dopamine  $\beta$ -hydroxylase as an index of sympathetic function. *Life Science* 1974, **14**:1593-1604.
- 102.- OGIHARA T, NUGENT CA, SHEN SW, GOLDFEIN S. Serum dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in parents and children. *J Lab Clin Med* 1975, **85**:566-573.
- 103.- WEINSHILBOUM RM, EXELROD J. Reduced plasma Dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in familial dysautonomia. *N Engl J Med* 1971, **285**:938-942.
- 104.- SHAYWITZ BA, COHEN DJ, BOWERS MB. Reduced cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in children with epilepsy. *Neurology* 1975, **25**:72-79.
- 105.- ANDERSON H, ROOS BE. 5-Hydroxyindolacetic acid in cerebrospinal fluid of hydrocephalic children. *Acta Paediat* 1969, **58**:601-608.
- 106.- SEIFERT WE, FOXX JL, BUTLER IJ. Age Effect on Dopamine and Serotonin Metabolite levels in Cerebrospinal Fluid. *Ann Neurol* 1980, **8**:38-42.
- 107.- LANGLAIS PL, WALSH FX, BIRD ED, LEVY HL. Cerebrospinal Fluid Neurotransmitter Metabolites in Neurologically Normal Infants and Children. *Pediatrics* 1985, **75**:580-586.
- 108.- DE SCHAEPPDRYVER AF, HOOFT C, DELBEKE MJ, Van Der NOORTGAETE M. Urinary catecholamines and metabolites in children. *J Pediatr* 1978, **93**:266-268.

- 109.- GITLOW SE, MENDLOWITZ M, WILK EK, WILK S, WOLF RL. Excretion of catecholamine catabolites by normal children. **J Lab Clin Med** 1968, 72: 612-620.
- 110.- CESSION-FOSSION A, LIBOTTE G, CHANTRAINE JM. Elimination urinaire des catécholamines et de leur métabolite, l'acide vanillylmandélique, chez l'enfant normal. **Acta Paediat.** 1964, 18:104-107.
- 111.- ROSANO TG. Liquid-Chromatographic Evaluation of Age-Related Changes in the Urinary Excretion of free Catecholamines in Pediatric Patients. **Clin Chem** 1984, 30:301-303.
- 112.- VOORHESS ML. Urinary catecholamine excretion by healthy children. **Pediatrics** 1967, 39:252-256.
- 113.- PERRY TL, SHAW KN, WALKER D, REDLICH D. Urinary excretion of amines in normal children. **Pediatrics** 1962, 34:576-584.
- 114.- DALMAZ Y, PEYRIN L, SANN L, DUTRUGE J. Age-Related Changes in Catecholamine Metabolites of Human Urine From Birth to Adulthood. **J Neural Transmission** 1979, 46:153-174.
- 115.- MOHAM A, NAG D, MISRA RN, GUJRATI VR, SHANKER K, DOVAL DC, SAXENA RC, BHARGAVA KP. Serotonergic and Dopaminergic Metabolites in Cerebrospinal Fluid of Epileptics. **Pharmazie** 1982, 37:803.
- 116.-COLEMAN M. Infantile spasms asociated with 5-Hydroxytryptophon administration in patients with Down's Syndrome. **Neurology** 1971, 21: 911-919.
- 117.- NIETO BARRERA M, JIMENEZ L, VAQUERO F, CANDAU R, LUNA S, ORTIZ E. Neurotransmisores y crisis epi-

- lépticas comunes en la infancia. I Premio Iberoamericano de Epilepsia. Sanofi Fondo Editorial. Madrid 1983. 225-261
- 118.- ORTIZ-GORDILLO E. Neurotransmisores y convulsiones febriles. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1988.
- 119.- CHADWICK D, TRIMBLE M, JENNER P, DRIVER MV, REYNOLDS EH. Manipulation of Cerebral Monoamines in the Treatment of Human Epilepsy: A Pilot Study. *Epilepsia* 1978, 19:3-10.
- 120.- ORTIZ E, JIMENEZ L, REY A, GARCIA M. Determinación de Dopamin- $\beta$ -Hidroxilasa en convulsiones febriles. I Jornada de Epilepsia en Andalucía. Sevilla. 1981.
- 121.- ROSS SB, WETTERBERG L, MYRHED M. Genetic control of plasma Dopamin- $\beta$ -Hidroxylase. *Life Sci* 1973, 12:529-532.
- 122.- SIMON RP, AMINOFF MJ, BENOWITZ NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology* 1984, 34:255-257.
- 123.- KALFAKIS N, MARKIANOS M. Homovanillic Acid and Prolactin in Plasma and CSF of Medicated Epileptic Patients. *Epilepsia* 1987, 28:138-141.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Esperanza Carbillo Giedz titulada Estudio de la Neurotransmisión en la Epilepsia - Ausencia de la infancia acordó otorgarle la calificación de Apto con laude



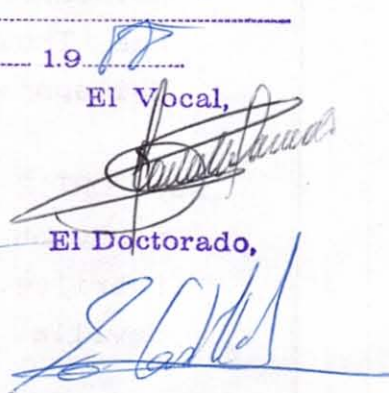
El Presidente

El Vocál,

Sevilla, 19 de octubre 1988

El Secretario,

El Vocál,



El Doctorado,

El Vocál,

Prof. A. ROMANOS  
CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA  
AVDA. BRILLANTE, 110 14012 CORTEGA