

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Gustavo Guadalupe Silvestre	
Matrícula : 2163062700	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : S/N, Jesús Carranza, San Jose del Rincón, Estado de México, 50663.	
Teléfono : 5550376852	Celular : 7122114677
Correo Electrónico : gs6914@gmail.com	CURP : GUSG970327HMCDLS00

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos.						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Laboratorio de Neurofarmacología Molecular UAM-X						
Dependencia :	Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Coyoacán						
Localidad :	Calzada del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud.						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	7	6	2021		7	12	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector:	3.- Público	Tipo:	2.- Interno
Orientación:	6.- Educación y Comunicación		

FIRMAS

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores No. 26848

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda No.16190

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Gustavo Guadalupe Silvestre

Alumno
Nombre, firma

Felipe Mendoza Pérez

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

México, CDMX. a 07 de diciembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: **Guadalupe Silvestre Gustavo** con matrícula **2163062700** finalizó el proyecto de servicio social: **Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos**, perteneciente al proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud, en el laboratorio de Neurofarmacología Molecular ubicado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, del 7 de junio de 2021 al 7 de diciembre de 2021, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores
No. 26848

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias.
Directora de la DCBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

México, CDMX. a 07 de diciembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: **Guadalupe Silvestre Gustavo** con matrícula **2163062700** finalizó el proyecto de servicio social: **Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos**, perteneciente al proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud, en el laboratorio de Neurofarmacología Molecular ubicado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, del 7 de junio de 2021 al 7 de diciembre de 2021, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda
No. 16190

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias.
Directora de la DCBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

México, CDMX. a 07 de diciembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que he finalizado mi servicio social, en el laboratorio de Neurofarmacología Molecular ubicado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, el cual lleva por nombre: **Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos.** Bajo la asesoría de la Dra. Tomasa Verónica Barón Flores y el Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda, cubriendo un total de 480 horas, del 7 de junio de 2021 al 7 de diciembre de 2021.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

Gustavo Guadalupe Silvestre
Matrícula: 2163062700

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias.

Directora de la DCBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Informe final de Servicio Social:

Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos.

Proyecto Genérico:

Evaluación de productos relacionados con la salud.

Etapas:

Desarrollo de métodos y técnicas analíticas para el control físico, químico, biológico y/o microbiológico de productos relacionados con la salud.

Alumno: Gustavo Guadalupe Silvestre

Matricula: 2163062700

Asesores:

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores No. 26848

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda No. 16190

Lugar de realización: Laboratorio de neurofarmacología UAM X

Fecha de inicio: 07 de junio de 2021

Fecha de término: 07 de diciembre de 2021

Índice

1.- Introducción.....	1
2.- Antecedentes	1
2.1.- Epilepsia	1
2.1.1.- Crisis epiléptica.....	1
2.1.2.- Convulsiones	2
2.1.3.- El estado epiléptico.....	3
2.1.4.- Tratamiento farmacológico	3
2.1.5.- Epilepsia refractaria	4
2.1.6.- Epilepsia y salud publica	4
2.2.- Modelos animales en la investigación sobre la epilepsia.....	5
2.3.- Dapsona	6
3.- Objetivos	7
3.1.- Objetivo general.....	7
3.2.- Objetivos particulares	7
4.- Metodología	7
5.- Actividades realizadas.....	7
5.1.- Cronograma de actividades	7
6.- Resultados	8
6.1.- Modelos animales en el estudio de la epilepsia.....	8
6.2.- Uso de la dapsona en modelos anticonvulsivos.	11
6.3.- Propuesta de modelo experimental para evidenciar las propiedades anticonvulsivas de la dapsona.	14
7.- Discusión.....	16
8.- Conclusión	17
9.- Bibliografía	18

1.- Introducción

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, las cuales son episodios breves de movimiento involuntario que pueden involucrar de manera parcial a una parte del cuerpo o puede ser generalizada, es considerada por la OMS como una enfermedad y de acuerdo con lo reportado afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo, trayendo consigo consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales a quienes la padecen.

En la actualidad se cuentan con más de 20 fármacos antiepilépticos, sin embargo muchos de ellos son ineficaces cuando se trata de epilepsia refractaria, por lo tanto, la investigación de fármacos con propiedades anticonvulsivas como la dapsona es necesaria para brindar solución a esta situación, que, a nivel nacional, en México tiene prevalencia entre 10.8 a 20 personas por cada mil habitantes.

2.- Antecedentes

2.1.- Epilepsia

En la definición conceptual de epilepsia se estipula como un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas (al menos una crisis epiléptica) y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad, sin embargo, la epilepsia no es una entidad patológica singular, sino una variedad de trastornos que reflejan una disfunción cerebral subyacente que puede resultar de muchas causas diferentes (1). Los sistemas de clasificación de las crisis y la epilepsia se han utilizado en la práctica clínica y la investigación desde la década de 1970. A lo largo de los años, se han implementado múltiples revisiones, la más reciente es el sistema de clasificación ILAE de las epilepsias, redactado por la Comisión de clasificación y terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en el 2017 (2). En este sistema se pretende definir mejor las crisis y las epilepsias, teniendo como objetivo principal el diagnóstico de los pacientes, pero también resulta fundamental para la investigación, el desarrollo de terapias antiepilépticas y la comunicación en todo el mundo. La clasificación del tipo de crisis y del tipo de epilepsia tiene en cuenta los resultados de investigaciones como el electroencefalograma (EEG) y los estudios de neuroimagen junto con otros estudios que exploran la etiología subyacente de la epilepsia (3).

2.1.1.- Crisis epiléptica

Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro (4). La ILAE emitió una clasificación básica con el fin de caracterizar de una mejor manera las crisis epilépticas, la clasificación parte de si el inicio de la crisis tiene una base anatómica, estableciendo si las manifestaciones iniciales son:

- Focales: se originan en redes limitadas a un hemisferio.

- Generalizadas: surgen e involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente.
- De inicio desconocido: evidencia insuficiente para caracterizarlas, el inicio es indetectable o no está claro.

Según la presencia/ausencia de signos motores y de que tipo, esto es aplicable a las crisis focales, las generalizadas y las crisis de inicio desconocido. Las crisis focales pueden tener una base comportamental de acuerdo con la alteración del nivel de conciencia (5).

- **Clasificación de los tipos de crisis, versión básica ILAE 2017 (6)**

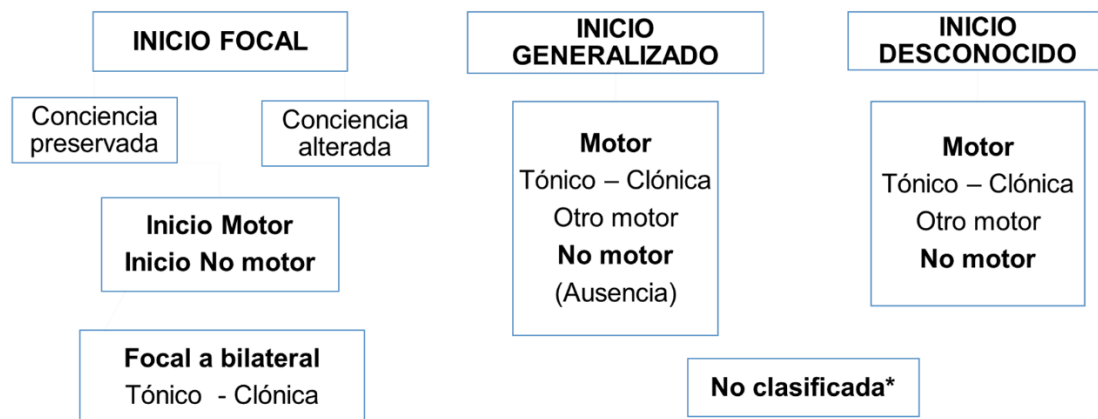


Figura 1. Clasificación Operacional Básica de los tipos de crisis, ILAE 2017.

El cuadro de clasificación es columnar, pero no es jerárquico (lo que significa que los niveles pueden omitirse), por lo que las flechas son omitidas intencionalmente.

*Debido a la información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis, en este caso se recomienda usar la Clasificación Operacional Extendida de los tipos de crisis, ILAE 2017.

2.1.2.- Convulsiones

Las convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres, estos eventos se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales que pueden producirse en diferentes partes del cerebro, su frecuencia puede variar desde menos de una al año hasta varias al día (7).

Si bien todas las personas con epilepsia experimentan convulsiones, no todas las personas con convulsiones tienen epilepsia. Una convulsión se puede definir como una aparición transitoria de signos y síntomas ocasionados por una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro (8). Las convulsiones también pueden ocurrir después de una agresión aguda del sistema nervioso central (SNC)

(estructural, sistémico, tóxico o metabólico). Estos eventos (convulsiones sintomáticas agudas o provocadas) están pensados como manifestaciones agudas de la agresión y pueden no repetirse cuando se ha eliminado la causa subyacente o ha transcurrido la fase aguda (9).

2.1.3.- El estado epiléptico

Aunque la mayoría de las convulsiones son breves y no causan consecuencias a largo plazo, un subconjunto es lo suficientemente prolongado como para que puedan producirse graves consecuencias, estas convulsiones muy prolongadas se denominan "estado epiléptico" (SE) y se consideran una emergencia neurológica (10).

La ILAE en 2015 establece una definición conceptual del estado epiléptico como: *una afección resultante de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones prolongadas y anormales (después del punto temporal t_1). Es una afección que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto temporal t_2), incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones* (11).

El estado epiléptico puede ser convulsivo, no convulsivo, motor focal (mioclónico) y cualquiera puede volverse refractario.

- El SE convulsivo consiste en movimientos tónico-clónicos generalizados y conlleva al deterioro del estado mental.
- El SE no convulsivo se define como la actividad convulsiva identificada en un electroencefalograma (EEG) sin movimientos tonicoclónicos acompañantes.
- El SE motor focal implica la actividad motora refractaria de una extremidad o un grupo de músculos de un lado del cuerpo con o sin pérdida de conciencia.
- El SE refractario se refiere a convulsiones continuas (convulsivas o no convulsivas) a pesar de los fármacos antiepilépticos apropiados.

El estado epiléptico es una emergencia neurológica que requiere evaluación y tratamiento inmediatos para prevenir una mortalidad significativa (12).

2.1.4.- Tratamiento farmacológico

El tratamiento para la epilepsia tiene como base la terapia farmacológica, actualmente se disponen de más de 20 fármacos anticonvulsivos para el tratamiento sintomático de las crisis epilépticas, no obstante, la tasa de ausencia de convulsiones se ha mantenido prácticamente sin cambios a lo largo de las décadas (13). El pronóstico para la epilepsia recién diagnosticada es favorable para la mayoría de las personas. Alrededor del 65% al 70% de los pacientes lograrán la ausencia de convulsiones a largo plazo con el primer o segundo fármaco antiepiléptico (FAE) probado (14).

Sin embargo, la epilepsia permanece incontrolada en un tercio de los pacientes, esto puede ser debido a que la mayoría de las opciones disponibles son

anticonvulsivos y no fármacos antiepilépticos que sean capaces de modificar la enfermedad, por ende, se observa que algunos pacientes, que inicialmente están bien controlados, recaen con el tiempo y desarrollan epilepsia refractaria (15).

2.1.5.- Epilepsia refractaria

La epilepsia refractaria también conocida como epilepsia intratable, epilepsia resistente a los medicamentos o epilepsia farmacorresistente se refiere a pacientes que todavía tienen convulsiones a pesar del tratamiento con medicamentos anticonvulsivos (ASM), para determinar este tipo de epilepsia existe la confusión de cuántos medicamentos deben fallar o del recuento de convulsiones en un período de tiempo determinado, aproximadamente la mitad de los pacientes con epilepsia fracasan en su primera terapia con anticonvulsivos y un tercio de los pacientes con epilepsia continúan teniendo convulsiones a pesar de someterse a ensayos adecuados con otros anticonvulsivos (16).

La ILAE define a la epilepsia farmacorresistente como el fracaso de los ensayos adecuados de dos esquemas de FAE tolerados y elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones (17).

Se considera que la epilepsia es refractaria cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física o cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona (18). Los pacientes con esta condición tienen un mayor riesgo de muerte prematura, lesiones, disfunción psicosocial y una menor calidad de vida, por lo que el desarrollo de terapias más eficaces es una necesidad clínica urgente. Sin embargo, los distintos tipos de epilepsia y crisis y los complejos patrones temporales de refractariedad complican la cuestión (19). Debido a esto, los modelos experimentales ofrecen oportunidades para descubrir, caracterizar y desafiar los mecanismos de resistencia a los medicamentos, permitiendo desarrollar modelos preclínicos con terapias que puedan superar la resistencia a los fármacos.

2.1.6.- Epilepsia y salud pública

La epilepsia es una de las afecciones cerebrales graves más comunes, representa una proporción significativa de la carga mundial de morbilidad, afectando a unos 50 millones de personas sin hacer distinción entre edad, sexo, raza o ubicación geográfica (20).

Alrededor de 80% de las personas con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medios en donde la muerte prematura es hasta tres veces mayor que en la población general; las tasas más altas de mortalidad encontradas pertenecen a países de ingresos bajos y medios, y en el área rural en contraste con el área urbana (21).

Las personas con convulsiones tienden a presentar más problemas físicos como fracturas y hematomas debido a lesiones relacionadas con las convulsiones, así como mayores tasas de condiciones psicológicas, incluyendo ansiedad y depresión (22). Las causas de muerte relacionadas con la epilepsia incluyen: accidentes, lesiones autoinfligidas/suicidio, estado epiléptico, muerte súbita e inesperada en la epilepsia y la alta comorbilidad psiquiátrica (23), representado un grave problema que requiere de soluciones urgentes.

En México se estima que tiene una prevalencia de entre 10.8 a 20 casos por cada mil habitantes. De acuerdo con el IMMS, en sus unidades médicas se dieron dos millones 998 mil consultas de primera vez y subsecuentes, de enero a septiembre de 2019, a pacientes a quienes se les realizó para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (24). La prevalencia y la incidencia de la epilepsia son ligeramente más altas en los hombres que en las mujeres y tienden a alcanzar su punto máximo en los ancianos, lo que refleja la mayor frecuencia de accidentes cerebrovasculares, enfermedades neurodegenerativas y tumores en este grupo de edad (25).

2.2.- Modelos animales en la investigación sobre la epilepsia

La identificación de agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de la epilepsia requiere el uso de modelos de convulsiones. Estos modelos pueden ser *in vivo* o *in vitro*, específicos del mecanismo, independientes del mecanismo o específicos de la convulsión. Para predecir la actividad terapéutica en los pacientes, los modelos deben aproximarse a los eventos que precipitan las convulsiones en humanos. La validación del modelo se define determinando las características farmacológicas utilizando fármacos conocidos clínicamente eficaces (26).

Los modelos animales de epilepsia y convulsiones, en su mayoría en ratones y ratas, se utilizan para comprender la fisiopatología de las diferentes formas de epilepsia y sus comorbilidades, identificar biomarcadores y descubrir nuevos fármacos antiepilépticos y tratamientos para las comorbilidades (27).

Se considera modelo de animal válido aquel que es capaz de reproducir total o parcialmente una serie de características clínicas, que luego se puedan trasladar al humano o a otras especies animales.

En epilepsia se pueden clasificar como modelos de epilepsia aguda y crónica. Los modelos de epilepsia aguda se inducen por la administración de fármacos convulsivos o por estimulación eléctrica, mientras que los modelos de epilepsia crónica requieren de mayor cuidado, trabajo y coste económico, pero se ha comprobado que reproducen mejor la fisiopatología de la epilepsia en humanos. Ambos tipos de modelos reproducen crisis parciales y generalizadas (28), no obstante, las convulsiones inducidas por fármacos convulsivos o por un electrochoque se utilizan ampliamente como sistemas de detección rápidos y sencillos de nuevos compuestos anticonvulsivos (29).

2.3.- Dapsona

La dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona) es un análogo estructural del ácido para-aminobenzoico (Fig. 2), es un derivado de la anilina y como todas las sulfonas, tiene en su estructura un átomo de azufre que se une a dos átomos de carbono, tiene efectos antimicrobianos y sobre todo antiinflamatorios, similares a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estas últimas capacidades se utilizaron principalmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos. (30)

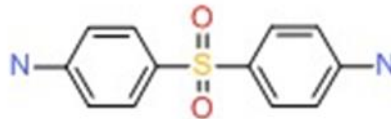


Figura 2. Estructura química de la dapsona (31).

La dapsona tiene indicaciones para varias afecciones, tanto dermatológicas como no dermatológicas. Las indicaciones aprobadas por la FDA son la lepra y la dermatitis herpetiforme (32). En el tratamiento de la lepra y su función antimicrobiana, la dapsona es bacteriostática contra *Mycobacterium leprae* en concentraciones de 1 a 10 mg/L. Es un inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintasa, actúa mediante la inhibición de la vía del ácido fólico, al competir con el ácido para-aminobenzoico (PABA) por el sitio activo de la dihidropteroato sintetasa evitando que las bacterias utilicen el ácido para-aminobenzoico para la síntesis de ácido fólico (33).

Tiene acción similar al de las sulfonamidas suprimiendo el crecimiento de varias bacterias patógenas como estreptococos, estafilococos, neumococos, micobacterias y otras cepas, el mecanismo de acción de la dapsona tópica en el tratamiento del acné vulgar puede resultar de una combinación de efectos antiinflamatorios y antimicrobianos (34). El efecto antiinflamatorio ocurre por la inhibición del daño tisular llevado a cabo por los neutrófilos y de la formación de especies reactivas de oxígeno. La dapsona inhibe la actividad de mieloperoxidasa del neutrófilo y el estallido respiratorio, bloqueando la actividad de enzimas lisosomales del neutrófilo, logrando así reducir la migración de los neutrófilos a las lesiones inflamatoria (35).

En la última década se ha prestado atención a los mecanismos por los que la dapsona media los efectos en entornos más complejos, como la prevención de eventos cerebrovasculares, el manejo del glioblastoma o como agente anticonvulsivo (36). El uso de la dapsona como fármaco anticonvulsivo brinda una nueva alternativa al tratamiento de la epilepsia debido a que los fármacos ya existentes son ineficientes en casos de epilepsia refractaria.

3.- Objetivos

3.1.- Objetivo general

- Investigar de forma bibliográfica las propiedades anticonvulsivas atribuidas a la Dapsona y su aplicación en modelos de crisis epilépticas.

3.2.- Objetivos particulares

- Buscar los modelos de epilepsia que se han utilizado para evaluar el efecto anticonvulsivo de la dapsona.
- Sugerir un modelo experimental en ratas para evidenciar las propiedades anticonvulsivas de la dapsona.

4.- Metodología

Se realizará, durante 6 meses, una búsqueda y revisión de información bibliográfica sistematizada en diversas bases de datos científicas (PubMed, Elsevier, Scielo, BIDI UAM, etc.) que aborden el uso de la dapsona como anticonvulsivo en pruebas preclínicas en modelos de roedores. La información obtenida se resumirá para explicar la situación actual de este fármaco como posible medicamento dentro de la farmacoterapia para tratar y prevenir los episodios convulsivos.

5.- Actividades realizadas

5.1.- Cronograma de actividades

	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Búsqueda de información	x	x	x				
Análisis de información			x	x	x		
Discusión de la información					x	x	
Reporte final						x	x

6.- Resultados

6.1.- Modelos animales en el estudio de la epilepsia

Un modelo animal válido es aquel que es capaz de reproducir total o parcialmente una serie de características clínicas, que luego se puedan trasladar al humano o a otras especies animales.

Un modelo perfecto para las convulsiones o la epilepsia humana debería satisfacer los siguientes criterios:

- Edad de inicio:

Existen diferencias significativas, en términos de anatomía, fisiología y neuroquímica, entre un cerebro inmaduro y uno adulto. Estas diferencias afectan a la forma en que un cerebro responde a una lesión y al tratamiento.

La combinación de una mayor excitación y una inhibición subdesarrollada en el cerebro en desarrollo da lugar a una mayor actividad neuronal que es importante para la sinaptogénesis y el desarrollo del cerebro, pero también hace que el cerebro inmaduro sea susceptible a la hiperexcitabilidad y a las convulsiones en comparación con el cerebro maduro. Por ende, se debe considerar los mecanismos específicos del cerebro relacionados a la edad para identificar la estrategia de intervención terapéutica más eficaz.

- Etiología:

Es la causa subyacente de la convulsión/epilepsia, puede ser genética o adquirida tras una infección, una lesión, una convulsión prolongada con fiebre, etc., debe ser similar a la de la condición humana que el modelo está replicando. Muchos de los síndromes epilépticos pueden ser el resultado de múltiples etiologías e idealmente un modelo debería incorporar dichas etiologías.

- Fenotipo de las crisis y características del EEG:

El fenotipo de las convulsiones puede depender del área involucrada en la generación de las mismas, como el lóbulo temporal, la neocorteza, el hipocampo y la amígdala. El otro componente importante que define una crisis o un síndrome epiléptico son las anomalías del EEG, las crisis de ausencia se definen por un patrón de ondas de pico de 3 Hz en el EEG, por lo tanto, un buen modelo animal de crisis de ausencia mostraría unas características EEG similares.

- Consecuencias a largo plazo:

Un agravio o una lesión no sólo provoca convulsiones agudas, sino que también puede tener otras consecuencias perjudiciales a largo plazo. El modelo animal de epilepsia debe reproducir tanto los efectos agudos como los efectos a largo plazo de la lesión, esto puede ser útil para identificar un fármaco que sea anticonvulsivo (que detenga las convulsiones agudas), así como

antiepileptógeno (que evite el desarrollo de convulsiones espontáneas posteriores, es decir, de epilepsia).

En la actualidad, la mayoría de los modelos animales de epilepsia sólo reproducen algunos de los criterios mencionados. La selección de un modelo, por lo tanto, debe depender de la pregunta específica que un investigador desea abordar (37).

La identificación de agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de la epilepsia requiere el uso de modelos de convulsiones, pueden ser in vivo o in vitro, específicos del mecanismo, independientes del mecanismo o específicos de la convulsión. Para predecir la actividad terapéutica en los pacientes, los modelos deben aproximarse a los eventos que precipitan las convulsiones en humanos.

Se utilizan modelos independientes del mecanismo para identificar posibles fármacos antiepilépticos. Los modelos de mecanismos específicos se basan en el proceso fundamental mediante el cual se produce la propagación e inhibición de las convulsiones. Los modelos de tipo convulsión identifican el potencial de un compuesto en función de sus efectos sobre la respuesta electrográfica y conductual. No se puede utilizar un modelo único para identificar compuestos potenciales de manera adecuada para el desarrollo por ello se requiere del perfil farmacológico-anticonvulsivo completo de un nuevo agente terapéutico potencialmente útil para asegurar un desarrollo exitoso (38).

La validación del modelo se define determinando las características farmacológicas utilizando fármacos conocidos clínicamente eficaces, entre los modelos epilépticos en animales más utilizados para valorar los posibles fármacos antiepilépticos se encuentran tres modelos de roedores bastante simples que muestran una validez predictiva y significativa para la eficacia en las convulsiones clínicas (39):

- Modelo de convulsiones por electrochoque máximo (MES)

Es probablemente la prueba preclínica mejor validada que predice la eficacia de los fármacos contra las convulsiones generalizadas de tipo tónico-clónico. Permite evaluar la capacidad de una sustancia para evitar la propagación de las convulsiones a través del tejido neural.

En el modelo MES, los ratones o las ratas reciben un estímulo eléctrico de intensidad suficiente para inducir convulsiones máximas de sus extremidades traseras, con la extensión tónica como punto final de la prueba.

La prueba es fácil de realizar, requiere una inversión mínima en equipos y conocimientos técnicos, y está bien estandarizada. Además, la actividad epiléptica no está contaminada por el agente epileptógeno, ya que sólo se produce durante la aplicación de la corriente. La alta correlación demostrada entre la capacidad de un fármaco para inhibir la MES en roedores y su eficacia en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas en humanos, además de la facilidad con la que se puede

detectar la actividad anticonvulsiva en roedores, son probablemente las principales razones de la popularidad del modelo (40).

- Modelo de Pentilenetetrazol (PTZ):

El PTZ es un antagonista no competitivo de los receptores GABA_A. El modelo de inducción química de convulsiones por Pentilenetetrazol es útil para evaluar las crisis de ausencia y las convulsiones clónico-tónicas, ya que son muy similares a las que se presentan en humanos, es ampliamente utilizado en la evaluación de la actividad anticonvulsivante de nuevas moléculas debido a que se busca que dichos compuestos funcionen como antagonistas al PTZ.

La aplicación sistémica de dosis bajas de PTZ (20 mg/kg), producen crisis de ausencia, mientras que dosis mayores a 50 mg/kg producen crisis convulsivas del tipo clónico-tónicas generalizadas. La administración sistémica de dosis altas de PTZ en ratas produce un patrón típico convulsivo. El patrón conductual consiste inicialmente en movimientos faciales, piloerección y cola erguida, seguida de espasmos musculares provenientes de la musculatura del cuello y tronco que se propagan a las extremidades (mioclonus), posteriormente el animal pierde la postura y se desencadena la fase clónica que es característica por una serie de movimientos involuntarios bruscos seguidos de la crisis tónica que es una hiperextensión de las extremidades. Por lo anterior la administración de PTZ se considera un modelo idóneo para el estudio de crisis tónico-clónicas generalizadas. Por su bajo costo y su fácil manejo, el empleo del modelo PTZ ha sido ampliamente usado en la investigación clínica y desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivantes. La principal limitación de este modelo es que no se puede diferenciar la eficacia de los fármacos en crisis generalizadas y de ausencia cuando se toma como punto final las crisis tónicas (41).

- Modelo de *kindling* eléctrico en amígdala:

Es un modelo para estudiar las crisis parciales complejas. La base de la aplicabilidad de este modelo parte de que la amígdala, como parte del sistema límbico, es más susceptible que otras partes del cerebro a la hora de generar crisis de *kindling*, es decir, se necesitan menos estímulos para que el animal quede totalmente “encendido” y las crisis se desencadenan con una intensidad de corriente menor. El sistema límbico humano es el lugar más común para las crisis parciales complejas, las convulsiones de tipo *kindled*, al igual que las convulsiones parciales complejas en humanos, no tienen una fase tónica.

Ventajas:

- Se puede controlar el momento de inicio de las crisis, lo que hace que el experimento se pueda analizar por ordenador.
- Los animales pueden utilizarse repetidamente y servir como su propio control, con lo que el número de animales es reducido.

- Se pueden registrar simultáneamente diversas variables, como la duración de la convulsión eléctrica, la intensidad de los picos, la gravedad de la convulsión conductual, la depresión postictal y la propagación de la convulsión desde el foco estimulado a otra estructura, lo que permite interpretar en profundidad los propios fenómenos y los lugares de acción de las sustancias de prueba.
- Se puede estudiar el proceso de inducción del kindling (aunque no se aborda directamente en esta unidad). La inducción del kindling se define como la fase en la que se estimula a los animales hasta que muestran respuestas máximas a la estimulación, es decir, hasta que están completamente "encendidos".

El kindling es el único modelo de epilepsia que ofrece la posibilidad de estudiar la transformación de un animal de normal a susceptible de sufrir convulsiones.

Primero se implantan crónicamente a las ratas electrodos de EEG -dos electrodos corticales de superficie y un electrodo bipolar de profundidad en el núcleo basolateral de la amígdala.

Tras un periodo de recuperación postquirúrgica de 10 días como mínimo, los animales son sometidos a estimulaciones de la amígdala dos veces al día. A menos que se quieran evaluar los efectos de los fármacos en la inducción de la amígdala, las señales del EEG no se registran durante la fase de inducción, excepto en la primera estimulación. Sin embargo, las respuestas conductuales se registran en cada estimulación y se puntúan aplicando una escala de Racine que va de 0 a 5 puntos, la más utilizada para el kindling eléctrico.

Para cada estudio de kindling se recomienda probar un compuesto de referencia a una dosis única que se sabe que reduce las convulsiones de kindling. La elección de la sustancia de referencia puede depender de la naturaleza de las entidades químicas que se van a probar o de los procesos particulares del cerebro que se van a estudiar. En general, la mayoría de los fármacos antiepilépticos estándar de uso clínico son eficaces en el modelo de kindling (42).

Todos los protocolos en los que se utilicen animales vivos deben ser revisados y aprobados por un comité institucional de bioética para el cuidado y uso de animales y deben cumplir con las regulaciones gubernamentales relativas al cuidado y uso de animales de laboratorio.

6.2.- Uso de la dapsona en modelos anticonvulsivos.

En las últimas décadas se ha prestado atención a los mecanismos por los que la dapsona media los efectos en entornos más complejos, como la prevención de eventos cerebrovasculares, el manejo del glioblastoma o como agente anticonvulsivo.

En 1991 Hamada et al., realizó un estudio demostrando el efecto anticonvulsivo de la dapsona sobre las convulsiones provocadas por el modelo de kindling en amígdala en ratas y gatos, en el cual a dosis únicas del fármaco en ratas (6.25 -12.5 mg/kg, i.p.) suprimieron las convulsiones de kindling de forma dependiente de la dosis sin toxicidad conductual manifiesta, en el caso del modelo con gatos la administración fue de manera oral y repetida, se requirieron dosis iniciales relativamente más altas (13-23 mg/kg) para obtener la supresión de las convulsiones, sin embargo aunque la dapsona mostró efectos anticonvulsivos en ambas especies animales, los niveles séricos efectivos coincidían con los niveles tóxicos notificados en el tratamiento clínico de la lepra. Concluyendo que la dapsona sería útil como fármaco antiepiléptico sólo cuando se demuestre la eficacia anticonvulsiva a largo plazo utilizando dosis más pequeñas comparables a las utilizadas en el tratamiento de la lepra (43).

En modelos experimentales en ratas en 1994 se demostró la capacidad de la Dapsona para atenuar las convulsiones inducidas por el ácido Kaínico, se observó que las dosis de 9.375 y 12.5 mg/kg de dapsona administradas 30 minutos antes de una única inyección intraperitoneal de ácido Kaínico (10 mg/kg) fueron capaces de disminuir el tiempo de las convulsiones electroencefalográficas en un 52% y 82%, respectivamente, en comparación con las ratas administradas con 10 mg/kg de ácido Kaínico solamente, además de que la dosis de 12.5 mg/kg de dapsona también fue capaz de disminuir tanto las sacudidas de cuerpo y de cabeza evocadas por el ácido Kaínico (58%) así como la mortalidad inducida por el ácido Kaínico (75%) (44).

La dapsona también actúa como neuroprotector previniendo el daño neuronal inducido por agonistas del glutamato, esto fue demostrado por Ríos et al. en 2004, en su estudio se explica que, dado que la excitotoxicidad del glutamato está implicada en el daño tras la isquemia, mediante un modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral media (ACM) en ratas, administraron por vía i.p. dapsona (en dosis de 9.375 y 12.5 mg/kg) o vehículo, 30 minutos después de la oclusión, las ratas del grupo de control mostraron un déficit neurológico permanente, mientras que los grupos tratados con dapsona mejoraron significativamente. Los animales tratados con dapsona mostraron una reducción del 93% (dosis de 9,375 mg/kg) y del 92% (dosis de 12,5 mg/kg) en el volumen del infarto en comparación con los valores de control, con lo que se evidencia la capacidad de la dapsona para prevenir la lesión isquémica en ratas (45).

En 2011 un artículo publicado en la revista británica de neurocirugía señala que la dapsona detiene las convulsiones y puede detener la administración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por parte de los neutrófilos al glioblastoma, en el artículo se explica que las convulsiones están asociadas con niveles elevados de interleucina-8 (IL-8) y que la dapsona inhibe la liberación y función de IL-8 en varios contextos clínicos y experimentales diferentes. Las diversas lesiones del SNC provocan un aumento de la IL-8 del SNC, por tanto, el entorno proinflamatorio

generado por el aumento de IL-8 conduce a un umbral convulsivo más bajo. Se concluye que la dapsona ejerce una actividad anticonvulsivante al disminuir la señalización de IL-8, dado que la IL-8 está claramente regulada al alza en el glioblastoma y contribuye a la angiogénesis florida de esa enfermedad (46).

Otro estudio realizado en 2013 evidenció los efectos antioxidantes, anticonvulsivos y neuroprotectores de la dapsona y el fenobarbital (PB) administrados solos o en combinación contra el daño inducido por el ácido Kaínico (KA) en ratas, en este estudio los resultados mostraron que el KA aumentó la peroxidación lipídica y disminuyó el glutatión reducido (GSH), 24 h después de la administración de KA y ambos fármacos en combinación o individualmente inhibieron estos eventos. Igualmente, el KA promueve la mortalidad y este evento fue antagonizado por el efecto de ambos tratamientos. Además, la evaluación del comportamiento mostró que la dapsona y el PB administrados solos o en combinación disminuyeron el número de convulsiones límbicas y redujeron el porcentaje de animales que mostraban convulsiones tónico-clónicas frente al grupo de control, que se administró solo con KA, además se demostró que todos los tratamientos evitaron la muerte neuronal de la capa de células piramidales del hipocampo CA-3, los autores concluyen que el tratamiento de dapsona y PB pueden ser buenas opciones de tratamiento en enfermedades como la epilepsia y el estado epiléptico (47).

Tristan (2013), describió el efecto neuroprotector producido por algunos derivados N,N'-dialquilados de la dapsona en un modelo de excitotoxicidad producida por la administración intraestriatal de ácido Quinolínico en ratas, por su disminuida toxicidad hemática los derivados como N,N'-dimetilado, N,N'-dietilado y N,N'-dibutilado, son descritos como moléculas de interés con posibles opciones terapéuticas en el tratamiento de algunas patologías del sistema nervioso central desarrolladas por la excitotoxicidad (48).

Asimismo, en un estudio publicado en 2019 se evidenció la eficacia de la dapsona administrada sola y en combinación con diazepam (DZP) para inhibir el estado epiléptico (SE) en ratas, en dicho estudio se evaluó la capacidad de la dapsona sola y en combinación con DZP para controlar el estado epiléptico, inducido por la administración de ácido Kaínico (KA), los resultados mostraron que los animales tratados con Dapsona y DZP solos o en combinación mostraron un aumento en el número de células piramidales viables, pero solo la combinación mostró un menor número de neuronas piramidales dañadas de la CA-3 del hipocampo. Los autores concluyen que el uso de Dapsona más DZP fue capaz de controlar el SE y de prevenir el daño inducido por el SE, cuando se administró en combinación con DZP (49).

El uso de la Dapsona como agente anticonvulsivante no solo está descrito en modelos animales, en 2011 López et.al., evaluó la seguridad y tolerabilidad de la dapsona para el tratamiento de pacientes con convulsiones de inicio parcial resistentes a los medicamentos, en su estudio detalla el uso de la dapsona como tratamiento complementario en 22 pacientes adultos con crisis parciales resistentes

a los fármacos, señala que después de un periodo de referencia de 3 meses, los pacientes recibieron dapsona 100 mg al día, durante un periodo de evaluación de 3 meses. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos (FAE) no cambiaron significativamente durante el estudio. No se observó ninguna alteración de los valores medios del laboratorio clínico. Los acontecimientos adversos notificados fueron: metahemoglobinemia leve (50%), cefalea (31,8%), palidez (27,3%) y somnolencia (4,5%). Dieciséis de los 22 pacientes redujeron su frecuencia de crisis en más del 50% como resultado del tratamiento con dapsona. Tres sujetos permanecieron sin crisis durante todo el periodo de tratamiento con dapsona. Los resultados de este estudio abierto de tratamiento complementario con dapsona a 100 mg/día sugiere que la dapsona es segura y bien tolerada en adultos con convulsiones de inicio parcial resistentes a los medicamentos (50).

6.3.- Propuesta de modelo experimental para evidenciar las propiedades anticonvulsivas de la dapsona.

En los modelos previamente descritos en donde las convulsiones son ocasionadas por agentes químicos como el ácido Kaínico, las convulsiones ocasionadas son del tipo tónico clónicas, el uso de la dapsona en este tipo de crisis es eficaz.

Se busca demostrar la eficacia de la dapsona para prevenir, disminuir o inhibir las crisis tónico-clónicas ocasionadas por la administración intraperitoneal de Pentilenetetrazol, un modelo animal clínicamente validado para generar crisis tónico-clónicas.

Las intensidad de las convulsiones en este modelo experimental serán evaluadas mediante la escala de Racine (51).

- **Hipótesis:**

- La administración de dapsona a dosis reportadas es eficaz para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas presentes en el modelo animal de Pentilenetetrazol.

- **Objetivo general:**

- Demostrar la eficacia de la dapsona para prevenir, disminuir o inhibir las crisis tónico-clónicas ocasionadas por la administración intraperitoneal de PTZ.

- **Objetivo particular:**

- Evidenciar la actividad anticonvulsiva de la dapsona en un modelo animal con ratas.
- Determinar la eficacia de la dapsona para prevenir, disminuir o inhibir las crisis tónico-clónicas.
- Analizar si el efecto anticonvulsivo de la dapsona es dependiente de las dosis.

- **Metodología**

- Para el desarrollo de este estudio, se requerirán 30 ratas macho de la cepa Wistar, divididas en 5 grupos de 6 sujetos cada uno.
- El grupo 1 será el grupo control y solo se le administrara vehículo y se llevara al modelo de PTZ, los grupos 2, 3, 4 y 5 serán previamente tratados con diferentes dosis de dapsona (6.25, 9.37, 12.5 y 25 mg/kg), 30 minutos después de la administración de la dapsona se les inducirá a convulsiones del tipo tónico-clónicas mediante el modelo de PTZ a través de la administración de dosis subconvulsivas de PTZ, una dosis inicial de 40 mg/kg por vía intraperitoneal, seguido de una dosis de 20 mg/kg a los 10 minutos y 10 minutos después una dosis de 10 mg/kg.
- Las convulsiones serán evaluadas mediante la escala de Racine hasta que el animal alcance el nivel 4.
- Reportar en la bitácora del laboratorio la administración, y la evaluación de las convulsiones de cada sujeto.
- En caso de no presentar crisis tónico-clónicas administrar dosis de 10 mg/kg en el mismo intervalo de tiempo hasta alcanzar un máximo de 90 mg/kg de PTZ.
- La solución de PTZ será preparada respectivamente disolviendo el fármaco en solución salina como vehículo, dependiendo de la dosis necesaria.
- Las ratas se mantendrán expuestas a ciclos normales de 12 horas de luz - oscuridad (8:00 a 20:00 hrs) a temperatura ambiente de 22 ± 1 °C, con libre acceso a alimento y agua, almacenadas en su respectiva jaula de bioherio.
- Una vez terminado el estudio, se analizarán y discutirán los datos obtenidos para presentar un informe con toda la información relevante sobre la investigación del efecto de la dapsona en el modelo animal de crisis convulsivas por PTZ.

- **Escala de Racine para la evaluación de las convulsiones**

- La escala propuesta por Racine en 1972 es una de las herramientas más utilizadas para evaluar la intensidad de una convulsión en modelos de epilepsia experimental en roedores. Clasifica cinco estadios de intensidad, y se basa en el repertorio conductual de los animales durante una convulsión: "movimientos bucales y faciales" (estadio de intensidad 1); "asentimiento de la cabeza" (estadio 2); "clonus de las extremidades delanteras" (estadio 3); convulsiones caracterizadas por el movimiento y levantamiento brusco, (estadio 4) y convulsiones caracterizadas por el levantamiento brusco y la caída (estadio 5).

7.- Discusión

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes que afectan a personas de todas las edades y se caracteriza por la aparición de crisis recurrentes y espontáneas. Los fármacos disponibles actualmente no son eficaces para controlar las crisis en aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia, la alta prevalencia de la enfermedad, así como el surgimiento de la epilepsia refractaria, hace necesario realizar nuevos estudios y crear modelos experimentales en animales que permitan comprender los mecanismos fisiopatológicos e identificar tratamientos eficaces.

A lo largo de los años, los modelos experimentales de epilepsia han contribuido enormemente a mejorar la comprensión del mecanismo de la epileptogénesis, así como de la generación de las crisis epilépticas las cuales pueden ser de diferentes tipos y reflejan la disfunción de una región de la corteza cerebral. Dependiendo del área afectada, las crisis se presentarán con síntomas motores, sensoriales, autonómicos o psíquicos, asociados o no a alteración de la conciencia.

La investigación y el desarrollo de una terapia contra la epilepsia se produce en varias etapas. Los estudios sobre los mecanismos de la enfermedad brindan información para determinar si pueden ser susceptibles de ser modificados por los nuevos fármacos, agentes de interés que se piensa tienen actividad terapéutica en los modelos animales. Hay muchos modelos que reproducen al menos algunas de las características de la epilepsia humana, cada modelo tiene sus ventajas e inconvenientes, la disponibilidad de un buen modelo animal es clave para el desarrollo de un tratamiento eficaz.

De acuerdo con los modelos animales de epilepsia, para que un fármaco nuevo se considere anticonvulsivante, y posteriormente antiepiléptico, este debe demostrar eficacia en los tres modelos animales validados, de acuerdo a la información recabada, la Dapsona ha demostrado eficacia en el Modelo de convulsiones por electrochoque máximo (MES), y en el modelo de Kindling eléctrico en amígdala, así como en modelos de convulsiones inducidas por Acido Kaínico, sin embargo no se encontró algún modelo que demuestre su eficacia frente a crisis convulsivas ocasionadas por Pentilenetetrazol, por lo que es necesario la investigación del efecto de la Dapsona en este modelo animal, con el fin de ampliar el conocimiento sobre la actividad anticonvulsivante de este fármaco y así promover su uso con más fundamentos en la terapia contra la epilepsia.

Como se menciona en el apartado 6.2 los resultados de los estudios previamente expuestos sugieren el uso de la Dapsona como fármaco anticonvulsivo debido a sus propiedades neuroprotectoras y anticonvulsivantes, sin embargo, a pesar de que han pasado 3 décadas desde que se evidenció por primera vez su efectividad en crisis convulsivas, son pocos en cantidad y variedad los estudios que promuevan su uso como fármaco anticonvulsivante en comparación con otras moléculas de interés.

8.- Conclusión

La epilepsia es un enfermedad que afecta a más de 50 millones de personas en el mundo, y al menos en un tercio de quienes la padecen los tratamiento actuales no son eficaces. Los pacientes que padecen crisis convulsivas frecuentes ven limitada su capacidad mental y física y su habilidad para vivir plenamente acorde con sus deseos, esto empeora cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona, los pacientes con esta condición tienen un mayor riesgo de muerte prematura, lesiones, disfunción psicosocial y una menor calidad de vida, por lo que el desarrollo de terapias más eficaces es una necesidad clínica urgente.

La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos es imprescindible, el punto de inicio parte de los estudios preclínicos en animales, en donde son evaluados agentes químicos con posible actividad anticonvulsiva, la dapsona es un medicamento contra la lepra que ha mostrado actividades anticonvulsivas y neuroprotectoras a lo largo de las últimas décadas, lo que la convierte en un medicamento con aplicaciones a la terapia contra la epilepsia, sin embargo son pocos los estudios realizados en modelos animales clínicamente validados por lo que llevar a cabo estudios en este tipo de modelos como el propuesto en esta investigación, es de vital importancia para determinar su eficacia frente a crisis convulsivas y así promover su uso, brindando nuevas alternativas al tratamiento de la epilepsia.

9.- Bibliografía

1. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
2. Pack A. M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(2), 306–321. DOI: 10.1212/CON.0000000000000707
3. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
4. Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H. et al. (2014). Informe oficial de la ILAE: una definición clínica práctica de epilepsia. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
5. Villanueva, V. (2019). Concepto y diagnóstico de epilepsia en Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. (pp.15-16). Ediciones SEN. URL: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
6. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. DOI: 10.1111/epi.13670
7. Organización Mundial de la Salud. (2019). Epilepsia. En *Organización Mundial de la Salud*. URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
8. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., y Lowenstein, D. H. (2015). Una definición y clasificación del estado epiléptico - Informe del Grupo de trabajo de la ILAE sobre clasificación del estado epiléptico. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121
9. Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., Tomson, T., & Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671–675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
10. Seinfeld, S., Goodkin, H. P., & Shinnar, S. (2016). Status Epilepticus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(3), DOI: 10.1101/cshperspect.a022830

11. Shorvon, S., & Sen, A. (2020). What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology?. *Seizure*, 75, 131–136. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.10.003
12. Wylie T, Sandhu DS, Murr N. Status Epilepticus. [Updated 2021 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430686/>
13. Leach J. P. (2018). Treatment of epilepsy - towards precision. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1932. DOI: 10.12688/f1000research.16448.1
14. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA neurology*, 75(3), 279–286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
15. Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults: Insights across a generation in Scotland. *Seizure*. 2017 Jan;44:206-210. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.08.010. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27640741
16. Janson, M. T., & Bainbridge, J. L. (2021). Continuing Burden of Refractory Epilepsy. *The Annals of pharmacotherapy*, 55(3), 406–408. DOI: 10.1177/1060028020948056
17. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
18. Carrizosa, J., Cornejo, W. (2003). ¿Qué es la epilepsia refractaria? *Iatreia*, 16(2). 163-167. URL: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v16n2/v16n2a5.pdf>
19. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., y Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological reviews*, 72(3), 606–638. DOI: 10.1124/pr.120.019539
20. Organización Mundial de la Salud. (2019). Epilepsia: un imperativo de salud pública. Resumen. ILAE Documentos. URL: https://www.ilae.org/files/dmfile/WHO-Summary_EpilepsyPublicHealthImperative-Spanish.pdf
21. Meyer, A. C., Dua, T., Ma, J., Saxena, S., & Birbeck, G. (2010). Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(4), 260–266. DOI: 10.2471/BLT.09.064147
22. Rai, D., Kerr, M. P., McManus, S., Jordanova, V., Lewis, G., & Brugha, T. S. (2012). Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*, 53(6), 1095–1103. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x
23. Fazel, S., Wolf, A., Långström, N., Newton, C. R., & Lichtenstein, P. (2013). Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total

- population study. *Lancet (London, England)*, 382(9905), 1646–1654. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60899-5
24. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2020). Hasta siete de cada 10 derechohabientes con epilepsia logran el control de su enfermedad: IMSS. URL: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202002/072>.
 25. Beghi E. (2020). La epidemiología de la epilepsia. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185-191. DOI: 10.1159/000503831.
 26. Kupferberg H. (2001). Animal models used in the screening of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 42 Suppl 4, 7–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2001.00002.x
 27. Lidster, K., Jefferys, J. G., Blümcke, I., Crunelli, V., Flecknell, P., Frenguelli, B. G., Gray, W. P., Kaminski, R., Pitkänen, A., Ragan, I., Shah, M., Simonato, M., Trevelyan, A., Volk, H., Walker, M., Yates, N., & Prescott, M. J. (2016). Opportunities for improving animal welfare in rodent models of epilepsy and seizures. *Journal of neuroscience methods*, 260, 2–25. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.007
 28. Garcia Garcia, M. E., Garcia Morales, I., & Matías Guiu, J. (2010). Modelos experimentales en epilepsia [Experimental models in epilepsy]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 25(3), 181–188. DOI: 10.1016/S0213-4853(10)70007-4
 29. Bizière, K., & Chambon, J. P. (1987). Modèles animaux d'épilepsie et crises expérimentales [Animal models of epilepsy and experimental seizures]. *Revue neurologique*, 143(5), 329–340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3116633/>
 30. Clavellina, M., Moreno, G. (2014). Dapsona: su uso en dermatología. *Dermatología Cosmética, Medica y Quirúrgica*, 12(1), 47-51. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2014/dcm141j.pdf>
 31. Dapsone. (2017). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548936/>
 32. Kurien, G., Jamil, R. T., & Preuss, C. V. (2021). Dapsone. In *StatPearls*. StatPearlsPublishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>
 33. Kumar B. (2019). Re: Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-2015. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(5), 644–645. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.12.019
 34. Wozel, G., & Blasum, C. (2014). Dapsone in dermatology and beyond. *Archives of dermatological research*, 306(2), 103–124. DOI: 10.1007/s00403-013-1409-7
 35. Ghaoui, N., Hanna, E., Abbas, O., Kibbi, A. G., & Kurban, M. (2020). Update on the use of dapsone in dermatology. *International journal of dermatology*, 59(7), 787–795. DOI: 10.1111/ijd.14761

36. De Aguinaga, A., Melgarejo, A., Tirado, A. y Bonifaz, A. (2020). Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo. *Dermatología Revista Mexicana*, 64(3), 294-308. URL: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/dapsona-diaminodifenil-sulfona-en-dermatologia-conocimiento-actual-de-un-farmaco-antiguo/>
37. Raol, Y. H., & Brooks-Kayal, A. R. (2012). Experimental models of seizures and epilepsies. *Progress in molecular biology and translational science*, 105, 57–82. DOI: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00003-2
38. Kupferberg, H. (2001), Animal Models Used in the Screening of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 42: 7-12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2001.00002.x
39. Barker-Haliski, M., & Steve White, H. (2020). Validated animal models for antiseizure drug (ASD) discovery: Advantages and potential pitfalls in ASD screening. *Neuropharmacology*, 167, 107750. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107750
40. Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V., Falcão, A. C., & Caramona, M. M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 31(2), 101–106. DOI: 10.1358/mf.2009.31.2.1338414
41. Ramos-Morales FR, Correa-Basurto J, Saavedra-Vélez M, et al. Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Arch Neurocién.* 2012; 17 (1): 45-48. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane121d.pdf>
42. Dürmüller, N., & Porsolt, R. D. (2003). Electrical amygdala kindling. *Current protocols in pharmacology, Chapter 5, Unit5.33.* DOI: 10.1002/0471141755.ph0533s22
43. Hamada, K., Hiyoshi, T., Kobayashi, S., Ishida, S., Yagi, K., & Seino, M. (1991). Anticonvulsive effect of dapsone (4,4'-diaminodiphenyl sulfone) on amygdala-kindled seizures in rats and cats. *Epilepsy research*, 10(2-3), 93–102. DOI: 10.1016/0920-1211(91)90001-v
44. Altagracia, M., Monroy-Noyola, A., Osorio-Rico, L., Kravzov, J., Alvarado-Calvillo, R., Manjarrez-Marmolejo, J., & Ríos, C. (1994). Dapsone attenuates kainic acid-induced seizures in rats. *Neuroscience letters*, 176(1), 52–54. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90869-9
45. Ríos, C., Nader-Kawachi, J., Rodríguez-Payán, A. J., & Nava-Ruiz, C. (2004). Neuroprotective effect of dapsone in an occlusive model of focal ischemia in rats. *Brain research*, 999(2), 212–215. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.11.040
46. R. E. Kast, F. Lefranc, G. Karpel-Massler & M.-E. Halatsch (2012) Why dapsone stops seizures and may stop neutrophils' delivery of VEGF to glioblastoma, *British Journal of Neurosurgery*, 26:6, 813-817, DOI: 10.3109/02688697.2012.674577
47. Diaz-Ruiz, A., Mendez-Armenta, M., Galván-Arzate, S., Manjarrez, J., Nava-Ruiz, C., Santander, I., Balderas, G., & Ríos, C. (2013). Antioxidant,

- anticonvulsive and neuroprotective effects of dapsone and phenobarbital against kainic acid-induced damage in rats. *Neurochemical research*, 38(9), 1819–1827. DOI: 10.1007/s11064-013-1087-z
48. Tristán-Lopez, Luis. (2013). “Diseño, síntesis y evaluación farmacológica de cuatro análogos de la 4,4'-diaminodifenilsulfona en un modelo experimental de neuroexcitotoxicidad inducida por ácido quinolínico”. (Tesis de Doctorado). Centro De Investigación Y De Estudios Avanzados Del Instituto Politécnico Nacional, México. URL: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/1323/SSIT0011893.pdf?sequence=1>
49. Ríos, C., Farfán-Briseño, A. C., Manjarrez-Marmolejo, J., Franco-Pérez, J., Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Caballero-Chacón, S., Ruiz-Díaz, A., Baron-Flores, V., & Díaz-Ruiz, A. (2019). Efficacy of dapsone administered alone or in combination with diazepam to inhibit status epilepticus in rats. *Brain research*, 1708, 181–187. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.12.017
50. López-Gómez, M., Corona, T., Díaz-Ruiz, A., & Ríos, C. (2011). Safety and tolerability of dapsone for the treatment of patients with drug-resistant, partial-onset seizures: an open-label trial. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 1063–1067. DOI: 10.1007/s10072-011-0612-6
51. Racine R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 32(3), 281–294. DOI: 10.1016/0013-4694(72)90177-0

Vo. Bo. de Asesores

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores No. 26848

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda No. 16190

No. de páginas: 24

Lugar de realización: Laboratorio de Neurofarmacología molecular,
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud.

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

Vo.Bo. Asesor: Dra. Tomasa Verónica Flores Barón

Fecha liberación texto completo: 20211207

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos.

Guadalupe Silvestre, Gustavo

2163062700

Asesores

Interno: Barón Flores, Tomasa Verónica

Externo: Ríos Castañeda, Luis Camilo

07 de Diciembre de 2021

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

Investigación bibliográfica de las propiedades neuroprotectoras de la Dapsona en modelos de epilepsia inducido por agentes químicos.

Guadalupe Silvestre, Gustavo 2163062700

Interno: Barón Flores, Tomasa Verónica
Externo: Ríos Castañeda, Luis Camilo

07 de Diciembre de 2021

24

Laboratorio de Neurofarmacología molecular, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Evaluación de productos relacionados con la salud.

X

X

20211207