

# Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Facultad de Ciencias Biológicas  
Laboratorio de Neurofarmacología

## Estudio del mecanismo celular Y molecular de *Spirulina maxima* para prevenir crisis epilépticas: Revisión bibliográfica.

Tesis para obtener el título de:

LICENCIADA EN BIÓLOGIA

Presenta

Cecilia Téllez Rojas

Director de tesis:

Dr. I. Daniel Limón Pérez de León

Jefe de laboratorio de Neurofarmacología-FCQ-BUAP

Co-director de tesis:

Dra. Aleidy Patricio Martínez

Profesor-Investigador FCB-BUAP



H. Puebla de Zaragoza, 07 de Jnuno de 2022

# Índice

1.	Abreviaturas .....	4
2.	Resumen .....	5
3.	Introducción .....	7
	3.1 Epilepsia.....	7
	3.1.1 Prevalencia e incidencia de la epilepsia.....	7
	3.1.2 Tipos de Crisis epilépticas.....	8
	3.1.3 Fisiopatología de la epilepsia.....	10
	3.1.4 Fármacos antiepilépticos.....	14
	3.2 <i>Spirulina maxima</i> .....	19
	3.2.1 Características de <i>Spirulina maxima</i> .....	19
	3.2.2 Taxonomía.....	20
	3.2.3 Historia sobre el descubrimiento y usos de <i>Spirulina maxima</i> .....	21
	3.2.4 Investigaciones sobre las principales Propiedades de <i>Spirulina maxima</i> .....	22
	3.2.5 La relación del estrés oxidativo y los antioxidantes.....	24
4.	Justificación .....	27
5.	Objetivo General .....	28
	5.1 Objetivos específicos.....	28
6.	Metodología.....	28
	6.1 Diagrama de trabajo .....	31
7.	Resultados.....	32
	7.1 Evaluación sobre investigaciones de <i>Spirulina maxima</i> .....	32
	7.2 Evaluación de Fármacos antiepilépticos como terapia para la Epilepsia.....	35
	7.3 Diseño experimental Hipotético.....	42
8.	Discusión.....	43
9.	Conclusión.....	46
10.	Bibliografía.....	46

# Índice de Figuras y Tablas

Figura 1: Representación esquemática sobre los tipos de Crisis epilépticas.....	10
Figura 2: Fases de un Potencial de Acción (PA). .....	12
Figura 3: Fisiopatología de la Epilepsia. ....	13
Figura 4: Protocolo sobre el abordaje y manejo del EE.....	18
Figura 5: Fotomicrografía de <i>Spirulina</i> .....	20
Figura 6. Descripción taxonómica de <i>Spirulina</i> .....	21
Figura 7: Mecanismo de peroxidación lipídica. ....	26
Figura 8: Función de los Fármacos antiepilépticos dependiendo de su mecanismo de acción.....	40
Figura 9. Mecanismo de acción de <i>Spirulina maxima</i> . ....	41
Figura 10: Representación de la metodología hipotética para comprobar si los antioxidantes pudieran ser parte de los tratamientos para la epilepsia. ....	41
Tabla 1: Clasificación de los principales fármacos antiepilépticos. ....	14
Tabla 2: Ventajas y Desventajas sobre el uso de Fármacos Antiepilépticos.....	17
Tabla 3: Propiedades farmacológicas de <i>Spirulina máxima</i> . ....	24
Tabla 4: La actividad antioxidante de <i>Spirulina</i> induce efectos neuroprotectores. ....	32
Tabla 5. Descripción sobre las principales funciones y formas de uso de fármacos antiepilépticos.	35

# 1. Abreviaturas

Asp: aspartato  
EEG: Electroencefalograma  
EP: enfermedad de Parkinson  
EE: estado epiléptico  
FAE: fármacos antiepilépticos  
Glu: glutamato  
GABA: gamma-aminobutírico  
GSH: glutatión  
GPx: glutatión peroxidasa  
GR: glutatión reductasa  
H<sub>2</sub>O<sup>2</sup>: peróxido de hidrogeno  
HO°: radical hidroxilo  
ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia  
JNK: cinasas que unen y fosforilan  
LAM: laberinto acuático de Morris  
MAPK: proteína quinasa activada por nitrógeno  
MN: muerte neuronal  
MC: muerte celular  
mtADN: ADN mitocondrial  
NMDA: receptor N-Métyl-D-Aspartato  
NCC: no hay cambios en las convulsiones  
NO<sub>2</sub>°: dióxido de nitrógeno  
NO°: óxido nítrico  
NO<sub>2</sub>°: dióxido de nitrógeno  
SOD: superóxido dismutasa  
SNN: si hay neuroprotección neuronal  
STAT: proteínas que actúan como traductoras en la transcripción  
SPT: Spirulina como posible tratamiento  
SPM: si hay protección mitocondrial  
O<sub>2</sub>°: superóxido  
<sub>1</sub>O<sup>2</sup>: oxígeno single  
ONOO-: peroxinitrilo  
PA: potencial de acción  
PhC: contaminantes farmacéuticos  
PPSE: potencial posináptico excitatorio  
PPSI: potencial posináptico inhibitorio  
ROS: especies reactivas de oxígeno  
RNS: especies reactivas de nitrógeno

## 2. Resumen

Nuestros antepasados año tras año nos van heredando su conocimiento, como el uso de las microalgas que se utilizaban como alimento por su gran fuente energética. En el siglo XVI los Aztecas colectaban la *Spirulina máxima* en el lago de Texcoco para elaborar **Techuitlatl** (tortilla) como alimento, desde entonces se conoce esta alga como un suplemento y complemento alimenticio. *Spirulina* es una alga unicelular verde-azul con un alto valor nutricional, contiene propiedades farmacológicas como los antioxidantes gracias a su composición de vitamina E, ácido  $\gamma$ -linoleico,  $\beta$ -caroteno, tocoferoles, y C-ficocianina. La principal función de estas moléculas es ocasionar el incremento de enzimas antioxidantes endógenas, así como el secuestro y estabilización de ROS y RNS. Las características y propiedades de Spirulina permiten sugerir el uso de esta cianobacteria como un posible tratamiento para diferentes tipos de enfermedades causadas por un desequilibrio de RS que alteran la estabilidad celular, tal es el caso de las enfermedades Neurodegenerativas.

La Epilepsia es la cuarta enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial y afecta a más de 65 millones de personas. Año tras año los casos de epilepsia incrementan en virtud del desarrollo económico y un avance de la salud desigual en los diferentes países. La OMS, ILAE caracterizan a la epilepsia por presentar crisis recurrentes debido a descargas paroxísticas generando crisis epilepsitas, dependiendo de la gravedad se clasifican en generales, focales y crisis epilépticas no clasificadas. Una crisis epiléptica provoca una descompensación de RS dentro de la célula que altera la estabilidad mitocondrial, excitotoxicidad y procesos de apoptosis.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si los mecanismos de acción a nivel celular y molecular de ***Spirulina máxima*** pueden contribuir como un posible coadyuvante ante la terapéutica de la Epilepsia. La información se obtuvo de la plataforma de Pubmed, solo se consideraron trabajos *in vivo* publicados a partir del año 2009 a 2021. Los resultados mostraron que la epilepsia es tratada principalmente con fármacos antiepilépticos para controlar ó atenuar las crisis epilépticas, lamentablemente su uso puede causar efectos secundarios en los pacientes como el empeoramiento de las crisis convulsivas, resistencia a los fármacos provocando una mala estabilidad en los pacientes epilépticos. También se encontró que Spirulina ejercen un efecto neuroprotector celular gracias a su contenido de antioxidantes. Por lo tanto, se propone el uso de Spirulina como un coadyuvante en el tratamiento de epilepsia y finalmente se diseña una metodología hipotética para comprobar a futuro esta posible acción.

## **3.Introducción**

### **3.1 Epilepsia**

La palabra epilepsia se deriva del griego “epilambaneim” y significa “coger por sorpresa”. Antes del siglo XVIII si una persona sufría crisis epilépticas, se pensaba que era poseída a causa de una posesión diabólica o sufría un castigo divino (Olmos-Hernández *et al.*, 2013). En 1873 se define por primera vez la palabra Epilepsia por John Hungling Jackson como una descarga súbita, rápida y excesiva de las células cerebrales, a finales del siglo XIX inicia la era moderna de la Epilepsia. Actualmente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen a la epilepsia como “Afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes por una descarga excesiva de neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas, (Fisher R. *et al.*, 2014).

#### **3.1.1 Prevalencia e incidencia de la epilepsia**

Los datos epidemiológicos reportan que año tras año el número de caso con epilepsia aumentan, este padecimiento, se considera un problema grave para la salud pública, ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades neurológicas más comunes y afecta a más de 65 millones de personas en todo el mundo (Pearson-Smith *et al.*, 2017). Lamentablemente el nivel económico impide poder tratar o detectar a tiempo la enfermedad de Epilepsia (Olmos-Hernandez *et al.*, 2013), causando que el impacto sea mayor en países de bajos y medios ingresos.

En 2016 la prevalencia activa de epilepsia era de 6,38 por cada 1000 personas y 7,60 es la prevalencia de por vida por 1000 personas en todo el mundo, esto significa que al año 67,77 sufren epilepsia por cada 100.000 habitantes sin especificar la edad, sexo y calidad de vida (Robles S. Fiest *et al.*, 2016). En los últimos registros Sultana B *et al.*, 2021 reportaron la prevalencia de epilepsia farmacorresistente del 25,0 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 16,8–34,3) en niños, el 14,6 % (IC del 95 %: 8,8–21,6) en adultos/edades mixtas, pero el 36,3 % (IC 95 %: 30,4–42,4) en cohortes basadas en clínicas. Estos hallazgos son importantes para planificar los servicios de epilepsia, incluida la cirugía de epilepsia, una opción de tratamiento crucial para las personas con convulsiones discapacitantes y con epilepsia farmacorresistente.

### 3.1.2 Tipos de crisis epilépticas.

Actualmente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) clasifica a la epilepsia dependiendo de las crisis epilépticas que presenta una persona, una crisis epiléptica se refiere a las manifestaciones clínicas en los pacientes de tipo motoras, sensitivas, sensoriales, psíquicas, etc. Estos efectos son secundarios a una descarga anormal sincronizada y excesiva de Neuronas corticales, suelen ser de episodios básicos, breves, paroxísticos y auto limitados (Fisher *et al.*, 2014). La ILAE propone la siguiente clasificación de crisis epilépticas en tres tipos principales: focales, generalizadas y las no clasificadas (Dhinakaran R y Mishra. 2019). En la figura 1 se presenta un esquema en general sobre los tipos de crisis epilépticas y a continuación se describe en que consiste cada una.

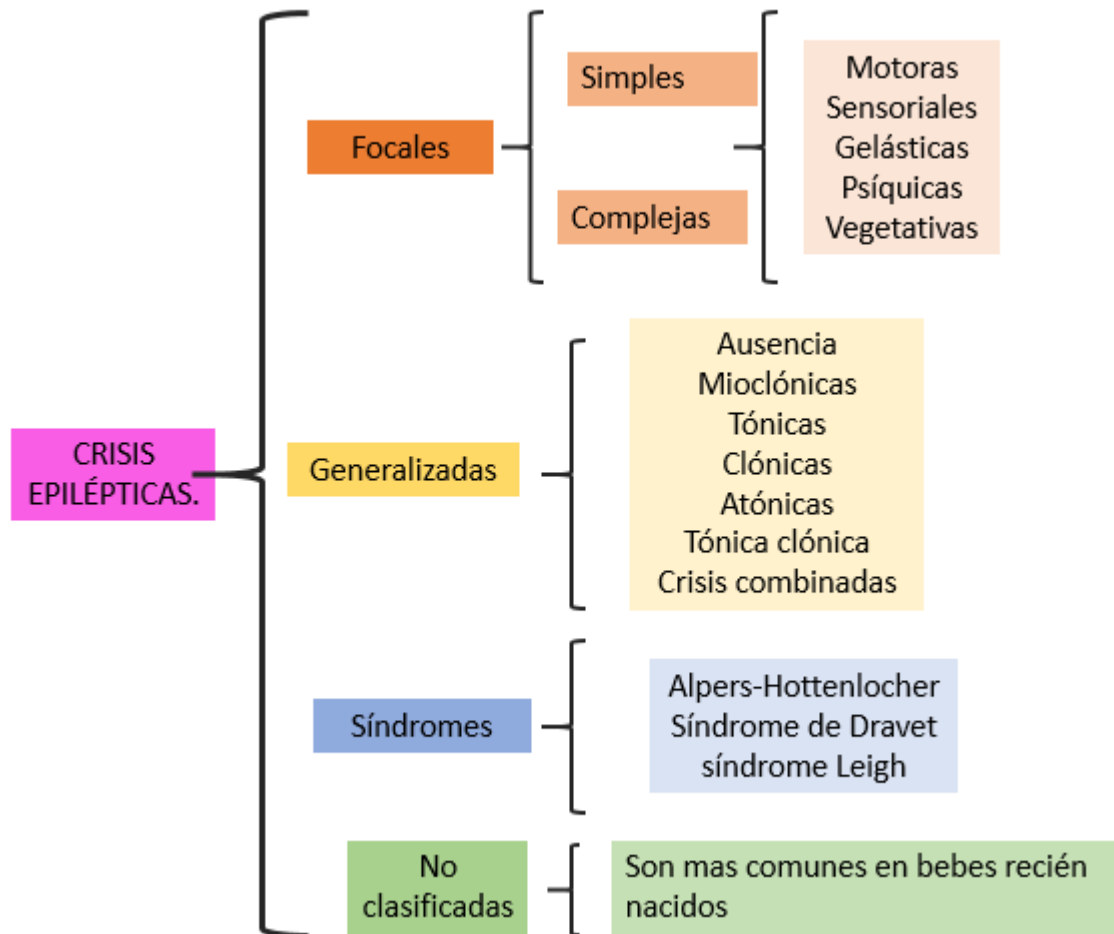
Las **crisis focales** se presentan únicamente en un hemisferio del cerebro y estas pueden ser simples o complejas, cuando son crisis simples el paciente no sufre una alteración en la conciencia y en las crisis complejas si existe una alteración en la conciencia, estos tipos de crisis pueden ser de tipo motoras, sensoriales, gelásticas (cuando el paciente sonríe sin generar movimientos), psíquicas, vegetativas, etc (Dhinakaran R y Mishra. 2019).

Las **crisis generalizadas** se pueden generar en ambos hemisferios e incluso de forma simultánea, a largo plazo se puede difundir en todo el cerebro, este tipo de crisis se clasifica en:

- a) Crisis de ausencia, puede ser en breves lapsos de tiempo con pérdida total de la conciencia
- b) mioclónicas, cuando hay contracciones musculares de forma rápida y breve en alguna zona del cuerpo, puede ser de forma bilateral o en ambas extremidades
- c) tónicas, cuando hay pérdida de conciencia, contracciones musculares, pero en todo el cuerpo, sufre hipertensión, dificultad para respirar y se puede dar en diferentes edades
- d) clónicas cuando hay espasmos musculares, sufren pérdida temporal de conciencia, hay acumulación de saliva en la boca (generando un efecto de espuma en la boca) e incluso la vejiga se puede vaciar.
- e) atónicas cuando hay pérdida de conciencia total, el musculo es atónico provocando caídas bruscas al suelo se conoce como “drop attack epiléptico”.
- f) crisis combinadas es decir pueden ser de tipo tónico-clónico, atónica-miotónicas (atrofia muscular), etc.

Las crisis epilépticas que aún no se han clasificado se dan principalmente en bebés y es más común en recién nacidos. Las personas que llegan a tener un tipo de crisis epiléptica posteriormente pueden tener confusión, somnolencia, demencia, dolor muscular durante varias horas. (Olmos-Hernández *et al.*, 2013). Actualmente la epilepsia es una de las causas principales de algunos síndromes como Alpers-Hottenlocher, enfermedad mitocondrial que se caracteriza por convulsiones intratables, Síndrome de Dravet, encefalopatía epiléptica que inicia el primer año de vida y en la que el infante tiene problemas cognitivos y el síndrome Leigh se caracteriza por presentar convulsiones refractarias, (Pearson-Smith *et al.*, 2017). La aparición de estos cuadros clínicos asociados a la epilepsia es la razón por la que muchos fármacos antiepilépticos de tercera generación tienen como objetivo ser

útiles para tratar este tipo de síndromes. Como se puede notar la epilepsia puede afectar en diferentes aspectos de la vida de los pacientes, se necesita mucha cautela para identificar qué tipo de crisis sufre un paciente y determinar nuevos métodos de tratamiento.



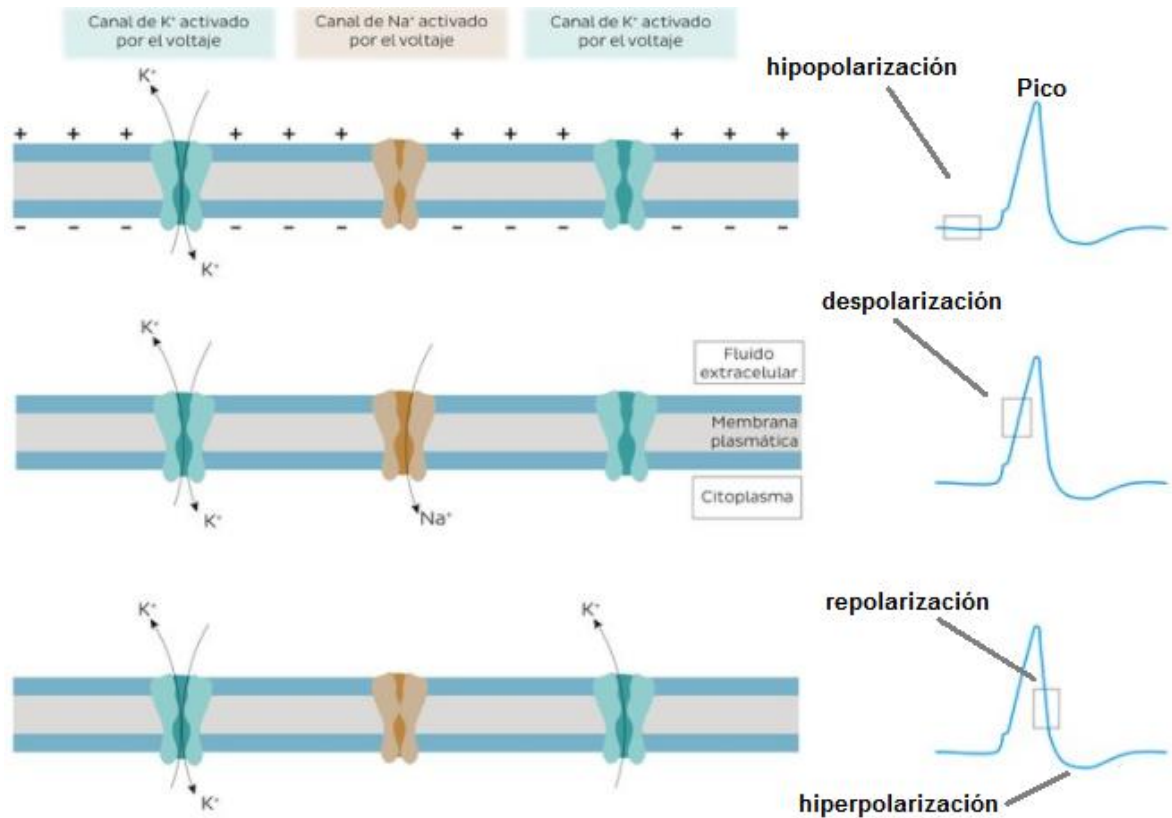
**Figura 1: Representación esquemática sobre los tipos de Crisis epilépticas.** (El esquema resume la información de Fisher *et al.*, 2014; Pearson-Smith *et al.*, 2017; Dhinakaran R y Mishra. 2019).

### 3.1.3 Fisiopatología de la epilepsia.

El sistema nervioso es un sistema especializado y permeable, estas características permiten que se pueda alterar fácilmente por las diferencias de

potenciales de acción (PA) entre el interior y exterior de la célula neuronal, como ya se sabe, el sistema nervioso está formado de varias conexiones neuronales, esto se debe a la comunicación de una neurona presináptica con una neurona postsináptica por medio de espacios sinápticos (Torres Z. *et al.*, 2011). Chales Sherrington en 1897 fue quien descubrió este proceso llamado sinapsis y puede ser de tipo química y eléctrica. En la **sinapsis química** se genera por la interacción de neurotransmisores que se liberan de la neurona presináptica a la postsináptica y la información solo se envía en una sola dirección En la **sinapsis eléctrica** la transmisión entre la entre la neuronas presináptica y la postsináptica se produce por el paso de iones de una célula a otra a través de **uniones gap**, pequeños canales formados por el acoplamiento de complejos proteicos, basados en conexinas, en células estrechamente adheridas, la comunicación puede ser de forma simultánea y bidireccional (Shkurovich, P. *et al.*, 2017).

La comunicación entre estas neuronas depende de un impulso nervioso que se conoce como (PA) o impulso eléctrico, el cual se desplaza gracias a un flujo de iones que posee la membrana como se muestra en la figura 2. El PA se caracteriza por cinco fases importantes: 1) La **hipopolarización** es el incremento inicial del potencial de membrana hasta el valor del umbral de excitación (-50 a-55 mV). 2) La **despolarización** neuronal se debe a los iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), durante esta fase, incrementan en el interior de la célula, esto hace que se vuelve más y más electropositivo, hasta que el potencial se acerca al equilibrio hidroquímico del sodio (+61 mV). 3) La **sobreexcitación** (sobretiro) se caracteriza por ser una fase de positividad extrema, pero la permeabilidad al sodio disminuye por el cierre de canales, y comienza una salida masiva de  $\text{K}^+$  causando una disminución de la electropositividad de la célula. 4) La **repolarización** tiene el propósito de restaurar el potencial de membrana en reposo (-80 a-70 mV). 5) La **hiperpolarización** es un estado donde el potencial de la membrana es más negativo que el potencial de membrana en reposo, esta fase es gracias a los iones de potasio ( $\text{K}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ), al terminar estas fases la célula nuevamente restablece su potencial normal de membrana. (Torres DDS., 2022).

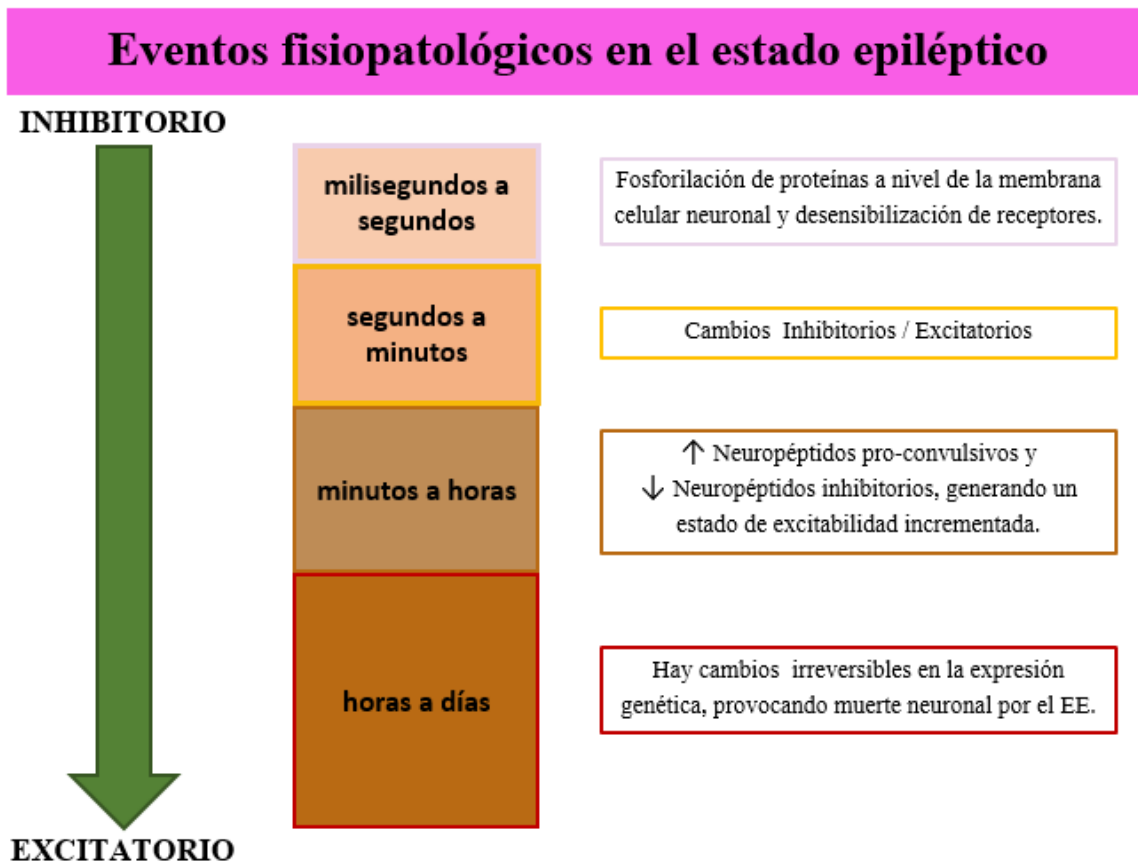


**Figura 2: Fases de un Potencial de Acción (PA).** Se ilustra la relación de los canales de voltaje (sodio ( $\text{Na}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ )) que se generan con la finalidad de crear un potencial de acción (PA). (Tomado y modificado de Kenhub GmbH, 2022).

Cuando el PA llega a la parte terminal del axón, se activa la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la célula y se liberan los neurotransmisores que se acoplan a la membrana postsináptica produciendo ya sea potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) o potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI). Si se suman estos potenciales generan una actividad eléctrica, este es el proceso que se registra en un electroencefalograma (EEG). (Torres Z. *et al.*, 2011).

Los neurotransmisores excitadores principales en el SNC son el Glutamato (Glu) y Aspartato (Asp). El Glu va a movilizar la actividad de las vesículas sinápticas para fusionarse a la membrana presináptica, cuando los neurotransmisores llegan a la membrana postsináptica se unen a receptores específicos como NMDA (receptor

N-Métyl-D-Aspartato) se abren canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>+</sup> provocando una despolarización que llega al umbral y causa un PA generando otro impulso nervioso, cuando esto sucede de forma repetida y rápida (descargas paroxísticas) es cuando se sufren las crisis epilépticas. El neurotransmisor inhibitorio es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), como es permeable al ion CL<sup>-</sup> y su activación produce hiperpolarización en la membrana neuronal causando la inhibición de un PA (Flores, *et al.*, 2016). Cuando un paciente ya es diagnosticado epiléptico lo primero que se busca saber es que tan grave se encuentra, en la figura 3 se mencionan los eventos fisiopatológicos que un paciente puede presentar dependiendo del tiempo en el que dura una crisis epilépticas, si duran más de 30 minutos ya es considerado un estado epiléptico y se considera una complicación en pacientes con epilepsia.



**Figura 3: Fisiopatología de la Epilepsia.** El esquema representa los procesos que se generan dependiendo del tiempo en el que puede durar una crisis epiléptica cuando una

persona ya presenta un estado epiléptico (EE). (Modificado y tomado de Torres Z. *et al.*, 2011; Gutiérrez-Manjarrez, *et al.*, 2010)

### **3.1.4 Fármacos antiepilépticos**

Aunque existen diversas terapias, el tratamiento de la epilepsia se basa mayoritariamente en el uso de fármacos que tienen como objetivo evitar la recurrencia de las crisis epilépticas. Actúan por diferentes mecanismos, a nivel de la transmisión sináptica y de la excitabilidad de membrana. Desde 1993 solo se contaba con ocho fármacos antiepilépticos (FAE) principales, uno de los primeros fármacos antiepilépticos fue Fenobarbital introducido en 1912 como un sedante hasta que se descubrió que podría ser utilizado ante la epilepsia en 1934. En la tabla 1 se puede apreciar la mayoría de los fármacos que se conocen hasta el momento y su año de comercialización y al mismo tiempo se especifica a que generación pertenecen (primera, segunda y tercera). Los fármacos de primera generación son eficaces contra la mayoría de los tipos de convulsiones, excepto las de ausencia, posteriormente vienen los fármacos de segunda generación y tercera generación que son usados como complemento a los de primera y segunda generación cuando éstos fallan en el tratamiento (Sankaraneni, R. y Lachhwani, D. 2015). Los fármacos de tercera generación ofrecen nuevos mecanismos de acción y una farmacocinética favorable, minimizando efectos adversos o interacciones medicamentosas (Vidaurre J. y Herbst J, 2019). A pesar del aumento de medicamentos, estos fármacos solo pueden controlar hasta el 60 % de las convulsiones sin hacer ningún progreso significativo en revertir o detener el mecanismo subyacente de la epileptogénesis u ofrecer neuroprotección (Pediatr Ann. 2015).

Dependiendo de la gravedad y tipo de crisis epilépticas que presenta un paciente, el tratamiento puede abordarse con monoterapias o politerapias. Se ha

demostrado que menos del 50% de los pacientes que usan la monoterapia presentan mejoría y el 14% de pacientes que llegan a ser resistentes a la terapia inicial, logran la ausencia de convulsiones al usar monoterapias alternativas. Sin embargo, aquellos pacientes que sufren epilepsia refractaria no logran mejorar a pesar haber tenido monoterapia y politerapias ya que se vuelven farmacorresistentes (Sankaraneni, R. y Lachhwani, D. 2015).

**Tabla 1: Clasificación de los principales fármacos antiepilépticos.**

<b>Fármacos antiepilépticos y Abreviatura internacional</b>	<b>Fecha de comercialización</b>
<b>Primera generación</b>	
Bromuro	1857
Etosuximida (ETX)	1958
Fenobarbital (PB)	1912
Fenitoína (PHT)	1960
Primidona (PRM)	1960
Sulthiame (STM)	1960
Carbamazepina (CBZ)	1965
Valproato (VPA)	1970
<b>Segunda generación</b>	
Clobazam (CLB)	1979
Vigabatrina (VGB)	1989
Oxcarbazepina (OXC)	1990
Lamotrigina (LTG)	1991
Gabapentina (GBP)	1994
Felbamate (FBM)	1994
Topiramato (TPM)	1995
Tiagabina (TGB)	1996
Levetiracetam (LEV)	2000
Pregabalina (PGB)	2005
Zonisamida (ZNS)	2007
Stiripentol (STP)	2007
Rufinamida (RUF)	2007
<b>Tercera generación</b>	
Eslicarbacepina (ESL)	2010
Lacosamida (LCM)	2010
Retigabina/ezogabina (RTG/EZG)	2011
Perampanel (PER)	2012
Everolimus (EVR)	2017
Brivaracetam (BRV)	2018
Cannabidiol (CBD)	2019

(Modificado de Gutiérrez-Manjarrez, *et al.*, 2010; Malaga I. *et al.*, 2019).

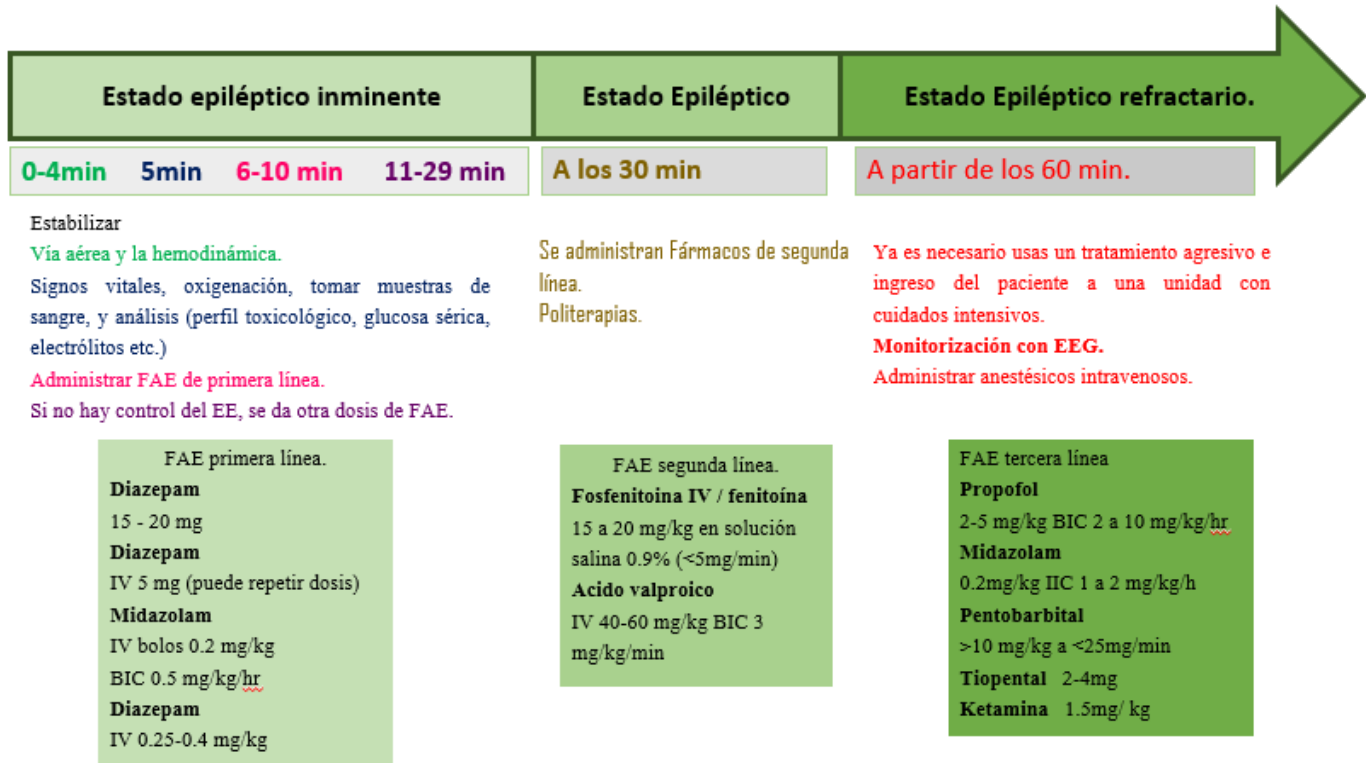
En estos casos, se toman en cuenta otras alternativas como la cirugía resectiva que consiste en la extracción de una parte del cerebro donde se encuentra el daño principal, dietas cetogénicas que consisten en hacer dietas con un alto consumo de grasa y menos carbohidratos con la finalidad de producir más cetonas para controlar las crisis epilépticas, pues las cetonas son uno de los combustibles alternativos en las células ya que se dirigen al ciclo de Krebs, generando energía (ATP), la dieta cetogénica también tiene un efecto antioxidante y metabólico sobre las mitocondrias, reduce la producción de radicales libres y aumenta el ATP. (Har-Even *et al.*, 2021). Por último, se puede realizar una neuroestimulación en los pacientes que no pueden o no quieren hacer una cirugía (Abou-Khalil y Bassel., 2012).

Existen criterios básicos en los que se basa un doctor antes de diagnosticar una politerapia a un paciente: (1) No prescribir medicamentos de la misma clase para evitar interacciones medicamentosas si hubiera reacciones alérgicas a un medicamento; (2) Cuando sea posible, usar combinaciones que tengan efectos sinérgicos; (3) Combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción; (4) Anticipar y ajustar las dosis de los medicamentos adecuadamente cuando se usan medicamentos que influyen en los niveles séricos de otros medicamentos (es decir, el VPA aumenta el nivel sérico de LTG y, por lo tanto, se necesita una dosis más baja de LTG y se tolera mejor) (Sankaraneni, R. y Lachhwani, D. 2015).

Los tratamientos con fármacos antiepilépticos (FAE) se utilizan a partir de que el paciente presente más de 2 convulsiones no provocadas o después de la primera si existe riesgo de recurrencia (tumor, EEG anormal, examen neurológico anormal o anomalía estructural) (Carcak. *et al.*, 2018). Un diagnóstico realmente positivo de epilepsia se basa principalmente en las relaciones del entorno hacia el paciente, pero aun así es mucho más delicado de lo que se cree debido a la amplia diversidad de síntomas, el uso de electroencefalograma (EEG) tiene un gran peso para realizar una evaluación meticulosa para no tener duda sobre las causas que generan una crisis convulsiva en las personas con epilepsia. Posteriormente se busca encontrar el origen principal de una crisis epiléptica, pero hasta ahora solo

ocurre en una de cada seis personas epilépticas. Se toma en cuenta el historial clínico y la exploración física para determinar la etiología de las crisis (Navarro., 2011). Finalmente se da un tratamiento en donde se toman en cuenta las evidencias anteriores, entre más pronto se conozca a tiempo lo que genera un estado epiléptico (EE) los resultados pueden ser mejores, sin embargo, cuando se tarda en tratar un EE es más difícil de responder las demandas metabólicas del cerebro y se pueden presentar complicaciones severas, en la figura 4 se puede observar cómo se lleva a cabo un tratamiento ante un estado epiléptico. En este esquema se presenta un protocolo sobre el abordaje y manejo de un EE, Gutiérrez-Manjarrez *et al.*, 2010 abordaron las recomendaciones internacionales para tratar la epilepsia, las cuales aplicaron para nuestro país. El protocolo para el tratamiento basa principalmente en las fases del EE y lo que se debe hacer dependiendo del tiempo transcurrido en que se genera una crisis epiléptica y a su vez se presentan algunos ejemplos de fármacos que se utilizan.

# Protocolo para un tratamiento del Estado Epiléptico.



**Figura 4: Protocolo sobre el abordaje y manejo del EE.** El esquema representa las etapas de un EE, las estrategias que se deben abordar dependiendo de la duración en la que un paciente presenta una crisis y ejemplos de fármacos que se pueden usar. IV: vía intravenosa. (Tomado y modificado de Gutiérrez-Manjarrez Fa *et al.*, 2010).

A pesar del gran avance farmacéutico sobre la creación de fármacos antiepilépticos, los resultados no son tan favorables como se piensa, diversos estudios han demostrado que se presentan efectos negativos al consumirlos, en la tabla 2 se puede apreciar las ventajas y desventajas al utilizar fármacos antiepilépticos a pesar de que muchos FAE se han desarrollado en las últimas dos décadas con una eficacia mejorada, menos interacciones farmacocinéticas de medicamentos y menos efectos adversos, esto nos genera actualmente un dilema sobre cual podría ser un tratamiento más efectivo que los que ya existen para tratar la epilepsia (Abou-Khalil y Bassel., 2012).

**Tabla 2: Ventajas y Desventajas sobre el uso de Fármacos Antiepilépticos.**

<b>Fármacos Antiepilépticos</b>			
<b>Ventajas</b>		<b>Desventajas</b>	
<b>Eficacia</b>	Ayudan a minimizar los riesgos ante convulsiones	<b>Problemas de Eficacia</b>	Hay resistencia a los fármacos
	Ayudan a mejorar la salud, causando una menor morbilidad y mejor supervivencia		Hay perdida sobre el efecto de tolerancia.
	Ofrecen una buena tolerabilidad y seguridad		Sin efectos en la modificación de la enfermedad.
<b>Efectos esperados</b>	Ausencia de interacción farmacológica perjudicial*	<b>Efectos impredecibles</b>	Problemas de tolerabilidad y seguridad*
	Sin reacción a hipersensibilidad*		Puede ocurrir efectos de toxicidad a causa de una dosis a largo plazo*
	Sin daños a órganos *		Interacciones farmacológicas adversas como el empeoramiento de las convulsiones o teratogenicidad en mujeres embarazadas*

\* Se aplica a algunos, pero no a todos los medicamentos antiepilépticos. (Tomado y modificado de Abou-Khalil y Bassel., 2012).

## 3.2 *Spirulina maxima*

*Spirulina* también nombrado *Arthrospira*, son cianobacterias multicelulares y filamentosas (algas verde-azules). La *Spirulina* es popular en todo el mundo porque se usa como suplemento alimenticio debido a que tiene un alto nivel nutricional y es el principal alimento de organismos acuáticos y productora de O<sub>2</sub>. Recientemente, se realizan estudios extensos para evaluar sus beneficios terapéuticos en una variedad de condiciones patológicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

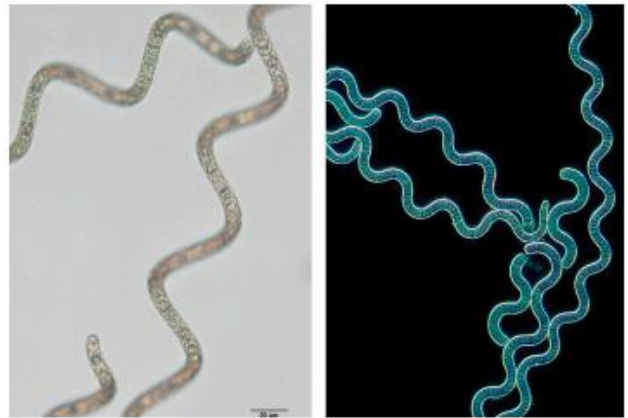


Figura 5: Fotomicrografía de *Spirulina* (*Arthrospira platensis* y *Arthrospira maxima*), (Tomado de Small, 2011).

### 3.2.1 Características de *Spirulina maxima*.

- ❖ Son cianobacterias fotosintéticas
- ❖ Son autótrofos
- ❖ Se reproducen por fisión binaria
- ❖ Contienen células cilíndricas, alineadas en espirales o en línea recta.
- ❖ La longitud de filamentos es de 50 a 500µm y un diámetro cercano a 3-12µm.
- ❖ Es Gram-negativa.
- ❖ Tiene pared celular compuesta principalmente de peptidoglicano y lipopolisacáridos sin celulosa, lo que permite la absorción y digestión de la espirulina por parte de los organismos.

- ❖ Tienen varias inclusiones, como membranas tilacoides con ficobilisomas, carboxisomas, ribosomas, fibrillas de ADN y vacuolas de gas, así como gránulos de poliglicano, polifosfato y cianoficina.
- ❖ Es fácil de digerir por sistemas enzimáticos simples (Ciferri y Tiboni, 1985; Habib *et al.*, 2008)
- ❖ Contiene el 55 a 70% proteínas (Ficobiliproteínas: ficoeritrina, aloficocianina y ficocianina), 15 a 25% de polisacárido, 5 a 6% de lípidos totales, 6 a 13% de ácidos nucleicos y 2,2 a 4,8% de minerales (Ca, Cr, Cu, Fe, Mn, Mg, P, Se, Na y Zn), vitaminas (E, B1, B2, B3, B6, B9, y B12), tocoferoles,  $\beta$ -carotenos, ácido  $\gamma$ - linoleico y grupo fenol. La cantidad de ficocianina obtenida de *Spirulina platensis* es de 520 mg, a partir de 20 gr. (Dan Wan *et al.*, 2016; João R *et al.*, 2019).

### 3.1.2 Taxonomía

En 1827 Pj Turpin aisló por primera vez en una muestra de agua dulce *Spirulina*, en la ciudad de Montevideo Wittrock y Nordstedt reportaron una microalga helicoidal, septal y azul verdoso, posteriormente fue llamada *Spirulina platensis*, sin embargo, en 1852 Stizenberge declaró el primer informe taxonómico oficial y renombro a *Spirulina* como *Antrospira*, por la presencia de septos, forma helicoidal y estructura multicelular (Jiang-Gong *et al.*, 2011; Dan Wan *et al.*, 2016). Después de varios análisis sobre la morfología de este género en 1989 se clasifica *Spirulina* en dos géneros, *Spirulina* y *Arthrospira*. A pesar de todo lo anterior esta cianobacteria se conoce en todo el mundo por el nombre de *Spirulina* (figura 6), pero aun las nuevas investigaciones corrigen su nombre como *Arthrospira*. Esta

Taxonomía	
<b>Dominio:</b>	Bacteria
<b>Filo:</b>	Cyanobacteria
<b>Clase:</b>	Cyanophyceae
<b>Subclase:</b>	Oscillatoriothycideae
<b>Orden:</b>	Chroococcales
<b>Familia:</b>	Spirulinaceae
<b>Género:</b>	<i>Spirulina</i>

Figura 6. Descripción taxonómica de *Spirulina* (Tomado y modificado de Fernández *et al.*, 2019)

es la razón por la que llaman *Arthrospira* cuando se refiere a su taxonomía y es llamada *Spirulina* cuando se habla de su composición. (Chen, J. y Wang J. R. Benemann, X. Zhang H. Hu y S. Qin, 2015).

### **3.1.3 Historia sobre el descubrimiento y usos de *Spirulina maxima*.**

*Spirulina maxima* proviene originalmente de lagunas de África y América y representa uno de los alimentos ancestrales por los Aztecas en el siglo XVI, el uso de esta alga era para elaborar **Techuitlatl** (tortillas), los españoles al inicio de la conquista, les llamó la atención al ver como los aztecas colectaban alga de los lagos, un ejemplo es el Valle de Texcoco México donde actualmente se puede observar que aún sigue creciendo *Spirulina maxima* (Chen J et al., 2015; Quintero Rodríguez *et al.* 2016).

*Spirulina* ha crecido desde hace siglos en el lago Chad, lago Níger, Gran Valle de Rift y el lago de Texcoco. Actualmente se sabe que también crece en el lago Nakuru y el lago Elementeita de Kenia y en los lagos Aranguadi y Kilotes de Etiopía. Uno de los factores que favorece su crecimiento en estos lagos es porque el agua es alcalina y se encuentra mayor a 30g/L, con un pH alto (8.5-11.0), especialmente si hay alto nivel de radiación solar en una altitud tropical. Cuanto mayor sea el pH y la conductividad del agua, mayor será la probabilidad de predominio de *Spirulina*. Su principal producto de asimilación por medio de la fotosíntesis es el glucógeno. Un crecimiento óptimo para esta alga es entre 35 ° C y 37 ° C en condiciones de laboratorio, pero puede llegar a crecer hasta 39 ° C sin dañar las algas verde-azules ni su capacidad fotosintética. Sin embargo, esta alga no podría crecer a temperaturas menores de (15 ° C) y posee una resistencia bastante alta a los rayos ultravioleta (Quintero Rodríguez. *et al.*, 2016).

Dado a las condiciones en las que *Spirulina* puede crecer en diferentes lugares, ha sido utilizada como alimento durante varios siglos, ofrece un alto contenido proteico, alta digestibilidad, por su contenido balanceado de aminoácidos, esto provoca que en 1967 se reconozca a *Spirulina* como “futura fuente de alimento”. Actualmente no solo se ha demostrado que puede ser útil para grandes beneficios, en México se encuentra la empresa de Sosa-Texcoco LTDA, quien solicitó estudiar microalgas como la *Spirulina*, esto provocó que legalmente se reconociera como un complemento de alimentos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y ser utilizada en diferentes países del mundo por el hecho de que no produce efectos tóxicos para el cuerpo humano, y es así como se inicia su comercialización en todo el mundo. Al conocer más sus propiedades, la C-ficocianina se utiliza en la industria como colorante natural y es así como los avances de la industria cosmética buscan beneficiarse de esta alga, también se usa como alimento animal. Los estudios aún siguen avanzando para determinar las fracciones de proteínas y determinar su composición de aminoácidos tomando en cuenta su peso molecular. (Lupatini A. *et al.*, 2016).

### **3.1.4 Investigaciones sobre las Propiedades de *Spirulina maxima*.**

Gracias a varias investigaciones interesadas en explorar a fondo las posibles ventajas que *Spirulina* puede ofrecer por su composición, nos permite reconocer algunos beneficios para los humanos y para cuestiones económicas, como se muestra en la tabla 3 que nos aborda algunas de las propiedades farmacológicas. Uno de los primeros estudios fue en los años 80 donde se demostró que *Spirulina* tiene propiedades como la solubilidad, actividad emulsionante, gelificación, también demostraron que las grasas interactúan con las proteínas, lo que influye en mantener la proteína en forma de emulsionada debido a la interacción de lipido-lipido y lipido-proteína (Benelhadj S *et al.*, 2016). También se sabe que *Spirulina*

contiene compuestos activos contra la malaria, por lo tanto, tiene el potencial de desarrollarse como un nuevo fármaco antipalúdico (D. A. Wulandari *et al.*, 2017)

No solo es importante en la industria de alimentos, cuenta con numerosas aplicaciones biotecnológicas y actualmente tiene importancia en la industria farmacéutica, estudios previos demostraron que esta alga no solo puede tener la popularidad de ser un suplemento alimenticios, gracias a sus propiedades antioxidantes puede ser usada para tratamientos de patologías como el cáncer por su mecanismo de acción molecular de C-ficocianina que actúa como anticancerígeno que bloquea la progresión del ciclo celular, induciendo apoptosis y autofagia en las células cancerosas. También puede actuar ante problemas del sistema inmune, por poseer antioxidantes que ayudan a ejercer efectos antiinflamatorios, propiedades de protección hepática y renal (Saira M. Bannu *et al.*, 2019).

**Tabla 3: Propiedades farmacológicas de *Spirulina máxima*.**

<b>Propiedades Farmacológicas</b>	<b>Investigador</b>
<b>Antiteratogénico</b>	Arguelles-Velasques <i>et al.</i> , 2013
<b>Hepatoprotector</b>	Ferreira-Hermosillo <i>et al.</i> , 2010
<b>Nefroprotector</b>	Sharma <i>et al.</i> , 2007 y Park <i>et al.</i> , 2012
<b>Anticancerígeno</b>	Wang <i>et al.</i> , 2007
<b>Neuroprotector</b>	Pérez-Juárez <i>et al.</i> , 2012
<b>Antihipertensivo</b>	Torres-Duran <i>et al.</i> , 2007
<b>Antiinflamatorio</b>	Wing Pak <i>et al.</i> , 2012, Abdel-Daim <i>et al.</i> , 2015
<b>Antioxidante</b>	Miranda <i>et al.</i> , 1998, Chamorro <i>et al.</i> , 2002, Wing Pak <i>et al.</i> , 2012 y Bashandy <i>et al.</i> , 2016.
<b>Antiviral</b>	Hernandez- Corna <i>et al.</i> , 2002 Mader <i>et al.</i> , 2016
<b>Hipercolesterolemico</b>	Nagaoka Satoshi <i>et al.</i> , 2005
<b>Antibacteriana</b>	El-Sheekh <i>et al.</i> , 2014

### **3.1.5 La relación del estrés oxidativo y los antioxidantes.**

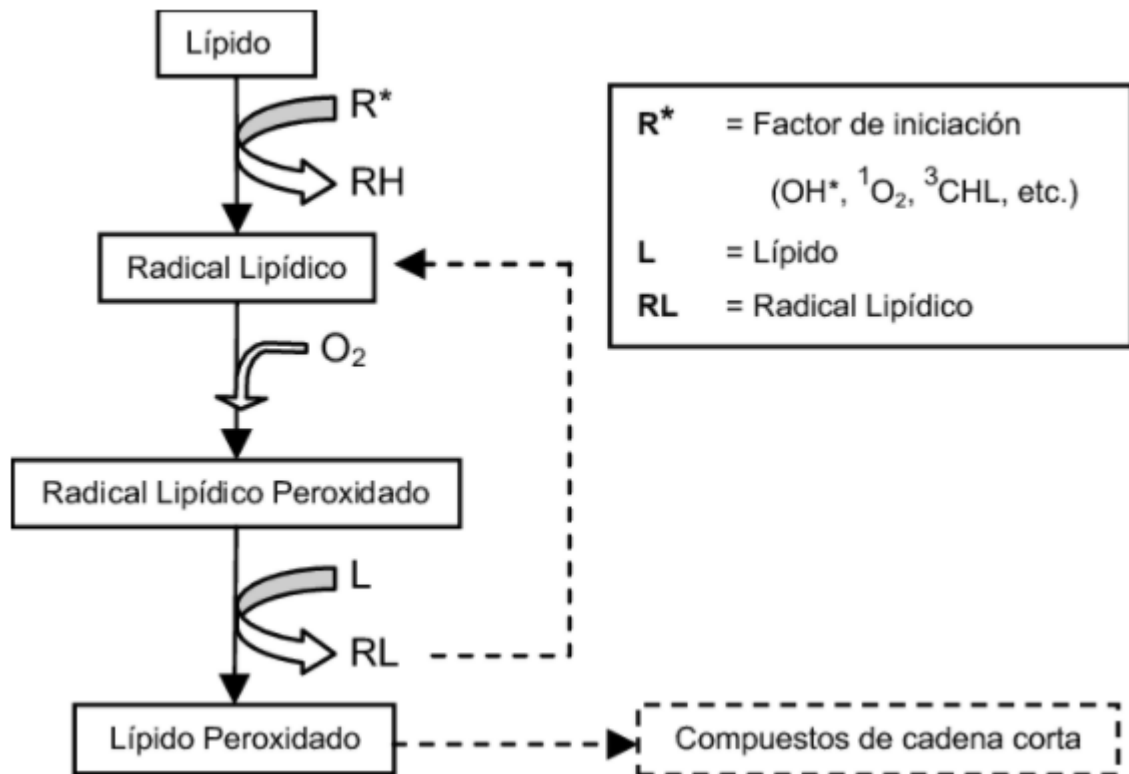
El estrés oxidativo es muy popular en la ciencia y especial en las investigaciones de la salud, este es uno de los factores principales que genera una problemática dentro de las células causando problemas de salud. El estrés oxidativo se define como la falta de equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS) y la capacidad del organismo para poder controlar la producción excesiva de estas moléculas por medio del uso de antioxidantes (Pisoschi A. M. y Pop A., 2015). El aumento de especies reactivas puede deberse a varios factores, uno de ellos es por la falta protectora de antioxidantes debido a que el sistema endógeno pierde esa capacidad reductora de radicales libres, la disfunción mitocondrial también es un factor que causa el exceso de especies reactivas (RS), este desorden en las mitocondrias puede generar la muerte celular, esto nos conlleva a diferentes patologías, un ejemplo claro es la enfermedad de la epilepsia u otro tipo de enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedades inflamatorias también son ejemplos en las que el estrés oxidativo se ve involucrado (Yang N., *et al.*, 2020).

El tiempo es un factor que favorecer al estrés oxidativo, pues estudios han demostrado que la edad conforme va incrementando afecta el funcionamiento normal de varios tejidos, lo mismo ocurre con las enfermedades crónicas asociadas a la edad (Cabello-Verrugio *et al.*, 2016). En la epilepsia el estrés oxidativo puede contribuir a la hiperexcitabilidad neuronal y la muerte de las células neuronales a través de numerosos mecanismos, incluido el daño oxidativo a las proteínas de la membrana, como los receptores de neurotransmisores y los canales iónicos que activan el proceso de convulsiones, la pérdida neuronal y el deterioro cognitivo (Jennifer N *et al.*, 2017).

Las RS están representadas por los radicales libres, estas moléculas se conocen por poseer un electrón desapareado en la órbita externa, estas moléculas

se forman a partir de una ruptura homolítica, se vuelven inestables, pero con un gran poder reactivo hasta ser capaces existencia independiente. Las ROS están representadas por moléculas oxigenadas de radicales libres y no radicales, como el peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), superóxido ( $O_2^\circ$ ), oxígeno single ( $^1O_2$ ), radical hidroxilo ( $HO^\circ$ ) entre otros. En las RNS podemos encontrar el óxido nítrico ( $NO^\circ$ ), peroxinitrilo ( $ONOO^-$ ), dióxido de nitrógeno ( $NO_2^\circ$ ). Los radicales libres se generan en procesos aeróbicos como la respiración celular, utilizando el oxígeno para oxidar a biomoléculas que contienen carbono e hidrogeno para producir energía química y calor (Poljsak B et al., 2011).

En cambio, los antioxidantes son moléculas que previenen o retardan la oxidación de otras moléculas, su función principal es disminuir el estrés oxidativo, mutaciones del ADN, transformaciones malignas entre otros parámetros de daño celular, por lo tanto, los antioxidantes se consideran un sistema de defensa contra las RS. (Godic *et al.*, 2014). Para disminuir la aparición de RS, bloquean o capturan los radicales libres o reparar los ácidos nucleicos dañados oxidativamente por enzimas específicas. Hay enzimas antioxidantes endógenas como superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPX) y compuestos no enzimáticos como el glutatión (GR). Los antioxidantes exógenos son la vitamina C Y E, carotenoides, fenoles, flavonoides, y también en los suplementos dietéticos (Pisoschi A. M. y Pop A., 2015). Los antioxidantes actúan por medio de diferentes pasos para el proceso de oxidación de radicales, como la peroxidación lipídica en las membranas celulares. En este proceso los radicales libres capturan electrones de los lípidos en la membrana celular por un mecanismo de reacción de cadena de un radical libre, los pasos se reconocen como iniciación, propagación y terminación de la cadena figura 6.



**Figura 7: Mecanismo de peroxidación lipídica.** Tomada en internet Tomado de Ross y Lembi (1999).

Como ya se mencionó *Spirulina maxima* se compone de una gran cantidad de antioxidantes, característica que causa un gran interés sobre esta alga, la vitamina E (alfa-tocoferol) combate a la peroxidación lipídica formando un derivado de baja reactividad incapaz de atacar a los sustratos lipídicos, haciendo que la membrana tenga prevención por el daño de radicales libres, los carotenoides ( $\beta$ -carotenos) se conocen por ser un extintor físico de oxígeno singulete que es causante del daño en la piel por la luz ultravioleta. Los ácidos fenólicos ayudan a disminuir la peroxidación de los fosfolípidos cerebrales oxidados en etanol. Flavonoides tienen comportamiento antioxidante en el sistema de peroxidación lipídica (Pisoschi A. M. y Pop A., 2015). A pesar de contener estas grandes características de antioxidantes, las investigaciones sobre *Spirulina* se centran en el compuesto de C-ficocianina por su alta capacidad antioxidante ya que es uno de los principales compuestos activos de esta alga y representa el 20% del contenido

total de proteínas (Silveira *et al.*, 2007), estudios han demostrados que la C-ficocianina tiene mucha actividad biológica como actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales, propiedades antiplaquetarias, hepatoprotectora, incluso como reductoras de colesterol, mejora de la actividad de SOD y catalasa (Grover P. *et al.*, 2021).

## 4. Justificación

Las enfermedades neurodegenerativas representan un problema grave en la salud pública, la epilepsia es una enfermedad que presenta dificultades para poder tratarla a tiempo, no hay distinción en la edad y género, puede ser tan silenciosa que una vez diagnosticada puede ser muy difícil de tratar, e incluso pueden ocurrir casos donde las víctimas de esta enfermedad desconocen que presentan síntomas por la pérdida de conciencia que causa la epilepsia, dicho problema limita la posibilidad de tratar a tiempo y adecuadamente esta patología. La falta de información sobre esta enfermedad más el nivel económico complican aún más la posibilidad de poder curar la epilepsia. A pesar de la gran disponibilidad de FA no es suficiente para poder curar un paciente epiléptico, una crisis epiléptica genera diversos problemas como una alteración en la conducta motora, mala memoria, daños físicos, muerte neuronal por el incremento del estrés oxidativo dentro de las células neuronales, los FA están diseñados para disminuir o controlar las crisis epilépticas, sin embargo, su uso pueden provocar efectos secundarios que causa una baja probabilidad de mejorar la estabilidad de un paciente epiléptico. Estas desventajas son la razón de buscar nuevas alternativas para poder ofrecer mejores resultados al tratar la epilepsia, como es el caso del uso de antioxidantes para combatir problemas de excitotoxicidad a causa de la epilepsia.

La *Spirulina* es una microalga con una gran concentración de antioxidantes debido a esto a generado un gran interés en la ciencia gracias a sus propiedades farmacológicas que dan pauta a pensar en la posibilidad de utilizarla como un coadyuvante en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la

epilepsia. En base a su composición bioquímica la *Spirulina* tiene un alto contenido de vitamina E, C-ficocianina,  $\beta$ -carotenos, ácido  $\gamma$ -linoico que actúan como antioxidantes provocando la activación de enzimas como SOD, GPx y CAT que tienen como función secuestrar RS, por lo que, *Spirulina* podría amortiguar el daño oxidativo que se desencadena durante la enfermedad de la Epilepsia.

## 5. Objetivo general

Determinar si los mecanismos de acción a nivel celular y molecular de ***Spirulina máxima*** pueden contribuir como un posible coadyuvante ante la Epilepsia.

### 5.1 Objetivos específicos.

- 1) Comprender el mecanismo general de una crisis epiléptica.
- 2) Describir los efectos celulares y moleculares que induce ***Spirulina maxima***
- 3) Proponer un mecanismo hipotético sobre el efecto neuroprotector de *Spirulina maxima* ante la epilepsia.
- 4) Proponer un diseño experimental del co-tratamineto de *Spirulina máxima* y Fenobarbital.

## 6. Metodología

Se realizaron búsquedas en Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, una de las principales páginas que permite encontrar información de diversos artículos sobre ciencia básica, permite un acceso libre sobre el contenido de la base de datos MEDLINE y una amplia variedad de Revistas científicas, facilitando una amplia recopilación de información sobre la enfermedad de Epilepsia y *Spirulina maxima*. Solo

se tomó en cuenta la información publicada a partir del año de 2009-2021. En la plataforma de pubmed se pueden encontrar más de 77,000 artículos relacionados con la epilepsia y 1500 artículos publicados sobre *Spirulina*. Para la selección de artículos científicos, se incluyen solo los trabajos realizados *in vivo*, posteriormente se analizó el resumen para decidir si el artículo podría ser de utilidad a lo largo de la búsqueda, finalmente se tomaron en cuenta los artículos que cumplan con las características requeridas sobre el tema de Epilepsia y *Spirulina maxima* que se presentan más adelante y aquellos que ofrezcan información relacionada con las siguientes palabras claves: *Spirulina maxima*, *antioxidantes*, *C-ficocianina*, *Epilepsia*, *Estrés oxidativo*, *Fisiopatología de la epilepsia*, *fármacos antiepilépticos*, *crisis epilépticas*

Todos los artículos revisados sobre **Epilepsia** tuvieron las siguientes características:

**-Modelo de estudio:** Se refiere a la especie con la que se trabajó en cada uno de los artículos revisados.

**-Tipo de crisis epiléptica:** Es importante saber cuál es el tipo de crisis epiléptica que el autor maneja ya que en los resultados y discusión serán de gran relevancia.

**-Tratamiento:** Se refiere a que fármaco o estrategia el autor considero para poder tratar un tipo de crisis epiléptica.

**-Fármacos y mecanismo de acción:** Conocer cuáles son los fármacos usados ante un tipo de crisis epiléptica y su funcionamiento química y biológica para mejorar la vida de un paciente epiléptico.

**- Excitotoxicidad.** Es el mecanismo que promueve la muerte celular mediante la sobre activación de los receptores glutamatérgicos o de cualquiera de sus análogos. Esta provoca la entrada excesiva de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) a la célula, que es secuestrado por la mitocondria. Conocer cuál y como es el mecanismo principal

que causa una crisis epiléptica es fundamental para saber cómo se podría mejorar una crisis.

Todos los artículos de *Spirulina maxima* que se tomaron en cuenta son aquellos que presentaron la siguiente información:

**-Modelo de estudio:** Es la especie con la que los autores trabajaron para la obtención de sus resultados.

**-Agente inductor:** Saber cuál fue el fármaco que utilizaron para causar un tipo de patología o un tipo de crisis epiléptica.

**-Dosificación/Tiempo:** Conocer el tiempo en el que dura un tratamiento y dosis empleadas para la mejoría del modelo de estudios será fundamental para llegar a una discusión y conclusión sobre los resultados obtenidos de cada artículo revisado.

**-Tratamiento:** Como se sabe *Spirulina* tienen dos formas de nombrarla “*Spirulina maxima* y *Spirulina platensis*”, la mayoría piensa que son dos tipos de géneros sin embargo como se menciona anteriormente son lo mismo y además muchos autores solo trabajan con el extracto de C-ficocianina que es una de las propiedades principales de *Spirulina*. Por ello que se toman en cuenta estas tres variables en el caso de esta característica para la recopilación de información.

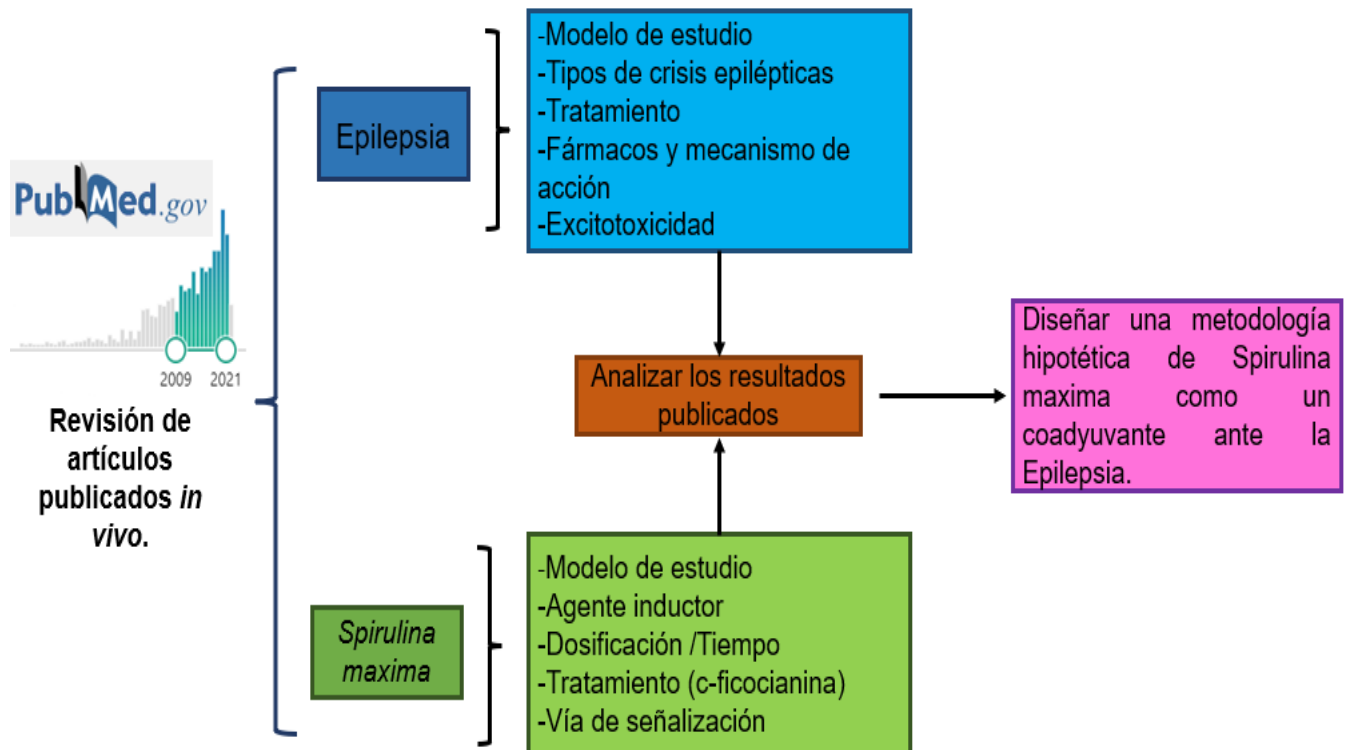
**-Vías de señalización:** Actualmente no existe un mecanismo principal de cómo funciona y se metaboliza la *Spirulina*, la mayoría son hipotéticos, pero hay artículos que dan ejemplos o argumentos de cómo son las vías de señalización de *Spirulina* y es por ello que se tomara en cuenta este criterio para una posible propuesta hipotética de cómo funciona *Spirulina* al ser consumida.

Toda la información recopilada fue clasificada y ordenada en cuadros o esquemas, finalmente se analizó toda la información encontrada y por último se propuso un diseño experimental hipotético sobre la administración de *Spirulina maxima* para ayudar a disminuir las crisis epilépticas y poder comprobar si realmente existen ventajas sobre el uso de *Spirulina maxima* ante la terapéutica en

la Epilepsia. Los artículos que no se tomaron en cuenta fue por presentar lo siguiente:

- 1) Aquellos que no aporten información relacionada con mi tema de investigación
- 2) Tienen información relevante pero sus objetivos y resultados no tienen relación con lo investigado en el presente trabajo.
- 3) Son artículos citados por otros artículos que presentan más información detallada y más reciente
- 4) No presentan más del 60% de las características solicitadas sobre el tema de *Spirulina* y epilepsia.

## 6.1. Diagrama de trabajo



## 7. Resultados

### 7.1 Evaluación sobre investigaciones de *Spirulina maxima*

En total se consultaron 79 artículos de los cuales solo se tomaron en cuenta 35 ya que cumplían con todas las características especificadas en la metodología, la mayoría de los artículos analizados reportaron buenos resultados sobre el uso de *Spirulina* destacando varias ventajas gracias a los antioxidantes que componen esta alga. En esta tabla 4 se resumen varios artículos que utilizaron como tratamiento en sus experimentos a *Spirulina* en sus dos variedades (*S maxima* y *S planesis*) e incluso utilizando solo C-ficocianina que autores como Dan Wan *et al.*, 2016; João R *et al.*, 2019 reportan que es el compuesto activo principal de esta alga. Los trabajos demuestran que *Spirulina* actúa como un protector neuronal, en la figura 8 resume los principales beneficios que aporta *Spirulina* gracias a su contenido de antioxidantes, se puede observar cómo ayuda a mejorar el sistema inmune debido a que puede actuar como antiinflamatorio, reduce problemas de excitotoxicidad en las células gracias a los antioxidantes, disminuye la concentración de ROS Y RNS mejorando la estabilidad mitocondrial y disminuye procesos de apoptosis debido a que actúa como neuroprotector celular, dando ejemplos de patologías que pueden presentar una mejoría al interactuar con los antioxidantes de *Spirulina*. (Grover P. *et al.*, 2021).

En la búsqueda de información referente a *Spirulina* se encontró una amplia variedad de investigaciones sobre esta alga, no solo en las patologías ya mencionadas, también hay autores que demuestran la importancia de *Spirulina* en

otras áreas de investigación, desde su forma de tipo cultivo, como un posible insecticida, en la microbiota intestinal, aspectos nutricionales, para la elaboración de cosméticos en la piel y demás (Finamore *et al.*, 2017; Gutiérrez-Salmeán *et al.*, 2015; Gunes S. *et al.*, 2017). Sin embargo, hay poca información publicada sobre la relación posible entre la enfermedad de la Epilepsia y *Spirulina*, si hay artículos que hablan de la importancia de antioxidantes para mejorar esta enfermedad como lo mencionan, Pearson-Smith *et al.*, 2017; Pisoschi A. M. y Pop A., 2015, pero aún falta más investigación que ayude a tener un mejor conocimiento sobre la relación de *Spirulina* y epilepsia.

El trabajo de Wang *et al.*, 2019, demuestra que el uso de un fármaco antiepiléptico como la carbamazepina (CBZ) es útil para evaluar la contaminación en aguas residuales a causa de contaminantes farmacéuticos (PhC), usa a *Spirulina* como tratamiento y la relación que demuestra el autor entre CBZ y *Spirulina* menciona que a largo plazo el uso de esta alga actúa por medio de un mecanismo de protección contra la toxicidad de este fármaco. Este resultado puede ser parte de una posible respuesta en la que efectivamente *Spirulina* podría ayudar a disminuir problemas de excitotoxicidad en las células neuronales causado por la epilepsia que un fármaco antiepiléptico no ayuda a combatir. Solo se encontró un artículo que demuestra la interacción de los antioxidantes de *Spirulina* que ayudan a mejorar el deterioro de las células neuronales dañadas por ácido kaínico (KA), el cual es utilizado por varios autores para inducir problemas de epilepsia en modelos biológicos como las ratas, sin duda este trabajo demuestra que efectivamente *Spirulina* podría ser un coadyuvante para tratar la epilepsia, actuando como un protector de las células neuronales (Perez-Juárez *et al.*, 2016).

En general los artículos seleccionados muestran los procesos importantes que *Spirulina* puede causar al utilizarla como tratamiento. Por lo tanto, los estudios abordados en el presente trabajo muestran que *Spirulina* tiene efectos protectores ya que reduce los efectos tóxicos generados por el glutamato monosódico, protege contra convulsiones, ayuda a disminuir la mortalidad de las células neuronales, tiene propiedades antiinflamatorias, mejora el estado redox, activa los astrocitos oxidados

para proteger y reparar el cerebro isquémico e incluso ayuda a mejorar el rendimiento de la mitocondria gracias a sus propiedades como C-ficocianina,  $\beta$ -carotenos, vitaminas, grupo fenoles y demás.

**Tabla 4: La actividad antioxidante de *Spirulina* induce efectos neuroprotectores.**

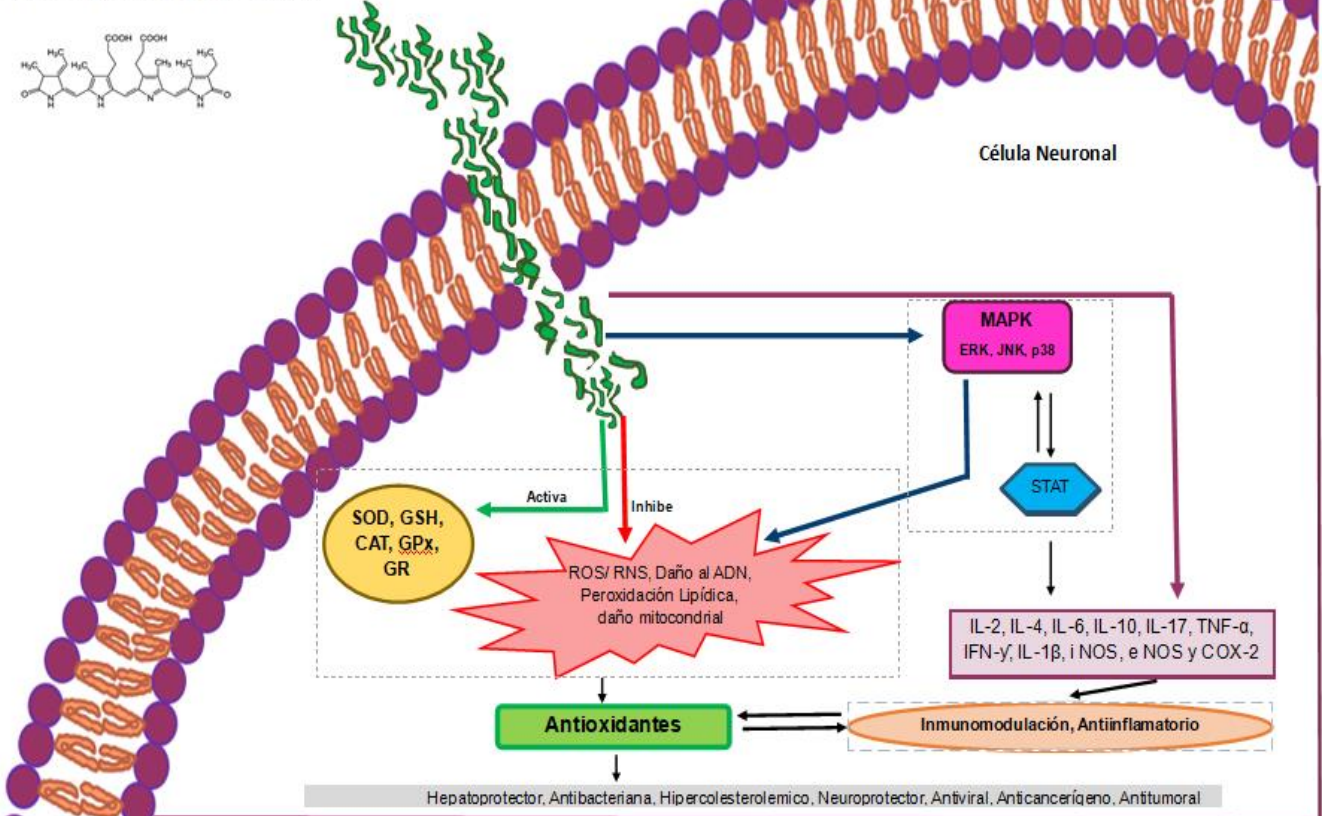
Tratamiento	Agente Inductor	Modelo de estudio	Dosificación y Tiempo	Resultados	Referencia
<i>Arthrospira (Spirulina)</i>	Ac. Kaínico (KA) 35mg/kg	Rata	0, 200 y 800 mg / kg	NCC SNN ↓ MN-CA3 del Hipocampo	Pérez- Juárez <i>et al.</i> , 2016
<i>Spirulina</i>	6-OHDA	Rata	25 y 50 mg / kg	SNN SPT	Lima, F. <i>et al.</i> , 2017
C-ficocinina	Sclerosis multiple	Rata	2, 4 u 8 mg / kg 11 y 15 días	↑ Actividad locomotora ↑ Actividad de antioxidantes	Pentón Ro, I. <i>et al.</i> , 2015
C-ficocinina	MCAO (Isquemia cerebral)	Rata	67, 134, 335 $\mu$ g/kg	↑ Actividad de antioxidantes ↓ Inflamación	Min, S. <i>et al.</i> , 2015.
C-Ficocianina	Hidroperóxido de terc-butilo (t-BOOH)	rata	25 $\mu$ M	SNN SM ↑ Estabilidad celular	Marín Prida <i>et al.</i> , 2012.
<i>Spirulina platensis</i>	Glutamato monosódico	Rata	1ml Spirulina por 4 semanas	SNN ↓ efecto toxico del glutamato monosódico	Lia Longodor <i>et al.</i> , 2021.
<i>Spirulina maxima</i>	6-OHDA	Ratas	700 mg/kg/día Por 60 días	↑ actividad locomotora, ↓ (NO°, ROS y lipoperoxidación)	Tobo'n-Velasco <i>et al.</i> , 2013.
<i>Spirulina platensis (SP)</i>	Acetato de Plomo	Conejo	0,5, 1 o 1,5 g/kg	↓ MC en hígado, riñón y corazón ↑ actividad de antioxidantes ↑ efecto antiinflamatorio.	Aladaileh S. H. <i>et al.</i> , 2019.
<i>Spirulina maxima</i>	Freund (CFA) Causa efectos de inflamación crónica	Ratas	SP 800 mg/kg	↑ actividad locomotora regula la temperatura corporal SNN	Gutiérrez-Rebolledo <i>et al.</i> , 2015.

				↑ actividad de antioxidantes.	
<b><i>Spirulina platensis (SP)</i></b>	efectos tóxicos del insecticida imidacloprid (IMI)	Pez tilapia del Nilo	20 y 40 g/kg 8 semanas	↑ actividad antioxidante ↑ (SOD, catalasa, glutatión)	Abdel-Tawwab M <i>et al.</i> , 2021.
<b><i>Spirulina platensis (SP)</i></b>	contaminantes farmacéuticos (PhC), uso de carbamazepina (CBZ)	cianobacterias	100 mg/L por 10 días	↑ actividades antioxidantes ↓ toxicidad de CBZ. ↓ PhC de las aguas residuales.	Wang <i>et al.</i> , 2019.
<b><i>Spirulina maxima</i></b>	Ejercicios físicos sistemáticos	Hombres con exceso de peso	4,5 g/día Por seis meses	↑ Masa muscular Mejora el sistema cardiovascular.	Hernández-Lepe <i>et al.</i> , 2019.
<b>Antioxidantes a) polifenoles</b>	curcumina	Ratas epilépticas	inyección de pentilentetrazol (PTZ)	↓ déficit de memoria SNN ↓ Duración de las convulsiones	Yang N., <i>et al.</i> , 2020.
<b>b) vitaminas</b>	ácido ascórbico		Inyección Kv1.1 (-/-)	↓ déficits cognitivos ↓ MC ↓ lípido peroxidación ↑ actividad CI y CIV ↑ GSH	
<b>c) tioles</b>	NAC: Nacetilcisteína		Inyección	↓ Puntuación de convulsiones ↑ Respiración mitocondrial	
<b>d) antioxidantes mitocondriales</b>	Mito Q: mesilato de mitoquinol		inyección de pilocarpina	↓ déficits cognitivos SNN ↓ MN ↑ GSH	
<b>e) Otros</b>	MDA: malondialdehído		inyección de ácido kaínico	↓ Gravedad de las convulsiones ↓ neuronal degeneración ↓ Mito-SOX ↑ SOD	

Abreviaturas: NCC: no hay cambios en las convulsiones, SNN: si hay neuroprotección neuronal, MN: muerte neuronal, MC: muerte celular, SPT: *Spirulina* como posible tratamiento, EP: enfermedad de Parkinson, SPM: si hay protección mitocondrial, GSH: glutatión, CI: complejo 1, CIV: complejo IV, SOD: superóxido dismutasa, mito SOX: El reactivo rojo, es un novedoso colorante fluorogénico que se dirige específicamente a las mitocondrias de las células vivas. La oxidación del reactivo rojo MitoSOX por superóxido produce fluorescencia roja.

# Spirulina maxima

(C-ficocianina,  $\beta$ -carotenos)



**Figura 8. Mecanismo de acción de *Spirulina maxima*.** Ilustra los posibles efectos de *Spirulina* una vez que entra en contacto con las células neuronales, provocando mejor estabilidad en la célula. SOD: Superóxido dismutasa, CAT: catalasa, GSH: glutatión reducido, GPx: glutatión peroxidasa, GR: glutatión reductasa, IL: Interleucina (Tomado y modificado de Qinghua Wu. *et al.*, 2016.)

## 7.2 Evaluación de Fármacos antiepilépticos como terapia para la Epilepsia

En total se revisaron 105 artículos relacionados con la Epilepsia y solo se tomaron en cuenta 29 por cumplir con todas las características mencionadas en la metodología sobre el tema de Epilepsia. Como resultados generales de esta búsqueda se encontró que los fármacos anticonvulsivos son el pilar del tratamiento de la epilepsia, pero cada uno tiene características específicas que se dirigen hacia un tipo de crisis epiléptica, algunos pueden ser utilizados para más de dos crisis epilépticas, pero su funcionalidad no es igual de eficaz. Los fármacos antiepilépticos ayudan a controlar las convulsiones más que curar al paciente, razón por la cual en el desarrollo clínico tienen como objetivo cerrar esa brecha en busca de nuevas estrategias farmacológicas, por medio de la interacción de receptores que ayuden a mejorar la epileptogénesis (Pediatr Ann. 2015). A partir del año 2000 la industria farmacéutica creó nuevos fármacos, y los medicamentos recientemente aprobados se dirigen a síndromes de epilepsia, como el síndrome de Lennox-Gastaut, Alpers-Huttenlocher, Síndrome Leigh o el Síndrome de Dravet, sin embargo, la mayoría de FA pueden generar efectos secundarios a largo plazo, la industria farmacéutica tiene como objetivo principal eliminar esta variable en los fármacos antiepilépticos (Fisher *et al.*, 2014; Pearson Smith. *et al.*, 2017).

En la tabla 5 se representa un resumen principal sobre los principales fármacos antiepilépticos que se usan en la actualidad, especificando a qué tipo de crisis van dirigidos, si se pueden usar como monoterapias o politerapias, además de mencionar algunas de las características farmacocinéticas y la dosis recomendada al iniciar el tratamiento, dependiendo del avance del paciente las dosis pueden cambiar ya sea en disminuir o incrementar e incluso combinar con otros fármacos, también se mencionan algunos efectos secundarios que pueden llegar a provocar en los pacientes. La mayoría de los artículos revisados sobre los fármacos antiepilépticos especifican el mecanismo de acción en el que se dirigen para detener la propagación de una crisis epiléptica como se muestra en la figura 9. A

continuación, se describe la clasificación de los fármacos antiepilépticos dependiendo de su mecanismo de acción (Flores, et al, 2016).

1) Inhibidores de canales de Na<sup>+</sup> dependiendo del voltaje:

1.1) Prolongan la inactivación rápida: carbamazepina, eslicarbazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina y rufinamida.

1.2) Prolongan la inactivación lenta: lacosamida.

2) Inhibidores de canales de Ca<sup>+</sup> dependiendo del voltaje:

2.1) Canales P/Q activados por alto voltaje: gabapentina y pregabalina.

2.2) Canales T activados por bajo voltaje: etosuximida.

3) Potenciadores del tono gabaérgico:

3.1) Por bloqueo del transportador GAT-1: tiagabina.

3.2) Por inhibidor de la GABA-transaminasa: vigabatrina.

3.3) Por activación de receptores GABA<sup>A</sup>: benzodiazepinas, estiripentol y fenobarbital.

4) Antagonistas de receptores AMPA: perampanel.

4.1) Moduladores de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas: levetiracetam y Brivaracetam.

4.2) Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción: ácido valproico, topiramato y zonisamida.

**Tabla 5. Descripción sobre las principales funciones y formas de uso de fármacos antiepilépticos.**

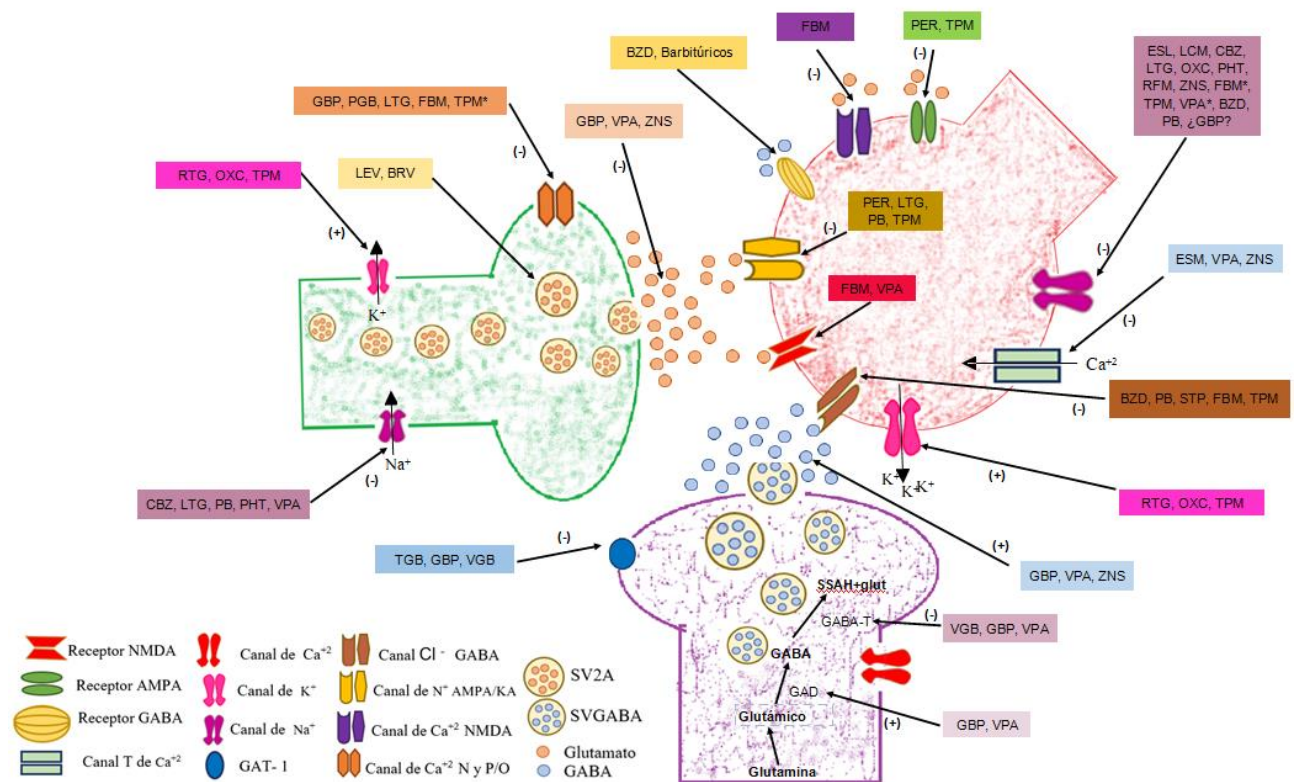
Fármaco	Tipo de crisis	Efectos secundarios	Dosis	Tratamiento	Parámetros Farmacocinéticos
<b>Oxcarbazepina</b>	Crisis focales	Nauseas, dolor de cabeza, confusión y fatiga	400mg 1200mg	Monoterapias Terapia Adjunta	AC, BD, ER, ME, P S
<b>Lacosamida</b>	Crisis focales	Problemas de conducción cardiaca	47%/400mg	Monoterapias Terapia Adjunta	AC, ERe, BB, MR, P, IV
<b>Fosfenitoina</b>	Crisis parciales y generalizadas	Dolor muscular, Flebitis, problemas cardiovasculares	43% / Infusión por 10min	Monoterapias	BV, ME, AC, EL, S, P, IV
<b>Rufinamida</b>	Crisis focales, Síndrome de Lemox-Gastaut Crisis tónica/atónica	Reducir la eficacia de los anticonceptivos orales	10 mg/kg/día; en presencia de valproato, la dosis inicial debe ser de ~ 5 mg/kg/d	Monoterapias Terapia Adjunta	BB, AB, ME, ERe, S, P
<b>Brivaracetam</b>	Crisis parciales	Irritabilidad, somnolencia y fatiga	39%/100mg 38%/200mg	Monoterapias Terapia Adjunta	BV, AB, ME, ERe, T, P, L
<b>Clobazam</b>	Crisis focales y generalizadas	Somnolencia, mareo	0.25,0.5, 1mg/kg/día	Monoterapias Terapia Adjunta	BV, ER, AB, ME, S, P
<b>Carbamazepina</b>	Crisis parciales y generalizadas	Hipersensibilidad, problemas gástricos, leucopenia, osteoporosis, perjudicial en las convulsiones	10–20 mg/kg/día	monoterapia	BP, ME, AB, ERe, S, C
<b>Metsuximida</b>	Crisis convulsivas de ausencia	Problemas de tolerabilidad, particularmente efectos adversos gastrointestinales	10–15 mg/kg/día	Monoterapia	BV, AB, ME, EL, L, C
<b>Pregabalina</b>	Convulsiones focales	Aumento de peso, somnolencia y mareos	2.5-3.5 mg/kg/día	Terapia Adjunta	BV, AB, ME, EL, C
<b>Cannabidiol</b>	Síndrome de Lemox Gastaut y Dravet	Sedación. Anorexia, vómito y diarrea	5 mg/kg/día	Monoterapias	AC, BB, ME, EL, L, PL,

<b>Zonisamida</b>	Hay evidencias de eficiencia para Síndromes, pero aún no comprobado	Pérdida de peso, afasia y deterioro cognitivo, nefrolitiasis, acidosis metabólica; anhidrosis en niños (fiebre)	1 mg/kg/día	Terapia Adjunta	BV, AR, ME, EL, C
<b>Retigabina</b>	Crisis focal refractaria	Cambios en la pigmentación en la retina y piel	10 mg/kg/día o 400-800 mg/día en 2	Terapia Adjunta	BV, ER, ME, AR, T
<b>Fenobarbital (barbitúricos)</b>	Crisis parciales, generalizadas y Lennox-Gastaut	Sedación, ataxia, osteomalacia, reduce la vitamina k y folato	100-200mg/d o 5-8 mg/kg/día	Monoterapia	BB, MR, EL, AB, S, C, IV
<b>Vigabatrina</b>	Crisis focal, mioclónicas síndrome Lennox-Gastaut	Defectos concéntricos del campo visual irreversibles	20 mg/kg/día	Monoterapia Y TERAPIA ADJUNTA	AB, BR, MD, EL, PL, P
<b>Parampenal</b>	Crisis de focal y generalizadas	Somnolencia, mareo, insomnio, deterioro cognitivo, fatiga.	2 mg / día	Monoterapia	BR, AC, ME, EML, P
<b>Lamotrigina</b>	Crisis parcial y generalizada	Hipersensibilidad, aumento por estrógenos	0,3 mg/kg/d	Monoterapia	AR, ME, EML, BB, P, S
<b>Levetiracetam</b>	Crisis parcial	Efectos psiquiátricos, Puede causar un aumento en las convulsiones a dosis más altas	20 mg/kg/d (lactantes de 1 mes a	Monoterapia	BB, MB, ER, AB, P, L, IV
<b>Gabapentina</b>	Crisis parciales	Mareo, somnolencia, problemas gástricos y en el páncreas, aumento de peso	10–15 mg/kg/día	Monoterapia	AR, ER, BP, MD, S, IV
<b>Topiramato</b>	Crisis parciales y generalizadas	Somnolencia, mareo, hipersensibilidad, cognición alterada y mal comportamiento	10–15 mg/kg/día	Monoterapia	AR, EL, Ere, MR, BV, P, C

<b>Valproato</b>	Crisis parciales, generalizadas, ausencia, mioclónicas y Lennox-Gastaut	Episodios psicóticos, anemia, osteoporosis, pérdida de peso	15 mg/kg/día	Monoterapia	BV, ERe, MR, AB, T, S, IV
------------------	---	---	--------------	-------------	---------------------------

Abreviaturas: Absorción rápida (AR), Absorción baja (AB), Absorción completa (AC), Metabolismo bajo <50% (MB), Metabolismo regular >50% pero <70% (MR), Metabolismo extenso >70% (ME), Metabolismo desconocido (MD), Biodisponibilidad poca <70% (BP), Biodisponibilidad Variable >70% pero <98% (BV), Biodisponibilidad buena 100% (BB), Biodisponibilidad desconocida (BD), Eliminación rápida <10h (ER), Eliminación regular >10 h pero <20h (ERe), Eliminación lenta >20h (EL), Eliminación muy lenta dura días (EML). Formas en las que se adquiere el medicamento: Suspensión (S), Patilla (P), Vía intravenosa (IV), Tableta (T), Capsula (C), Líquido (L), Polvo (PL).

Fuentes: (Sankaraneni, R. y Lachhwani, D. 2015); (Arfman. et al., 2020); (Fricke G. et al., 2018); (Zaccara, G. y Perucca, E., 2014); (Navarro, V., 2011); (Miziak B. et al., 2020); (Hanaya. et al., 2016); (Abou-Khalil y Bassel., 2012); (Carcak. et al., 2018); (Gutiérrez-Manjarrez Fa et al., 2010); (Beghi E. y Beghi, M., 2020); (J. Arfman et al., 2020)



**Figura 9: Función de los Fármacos antiepilépticos dependiendo de su mecanismo de acción.** En este esquema muestra las interacciones de los fármacos al administrar en pacientes con crisis epiléptica y en que receptor actúa cuando se da un PA en las células neuronales. Las abreviaciones de los fármacos se puede ver en la tabla 1: (\*)varios

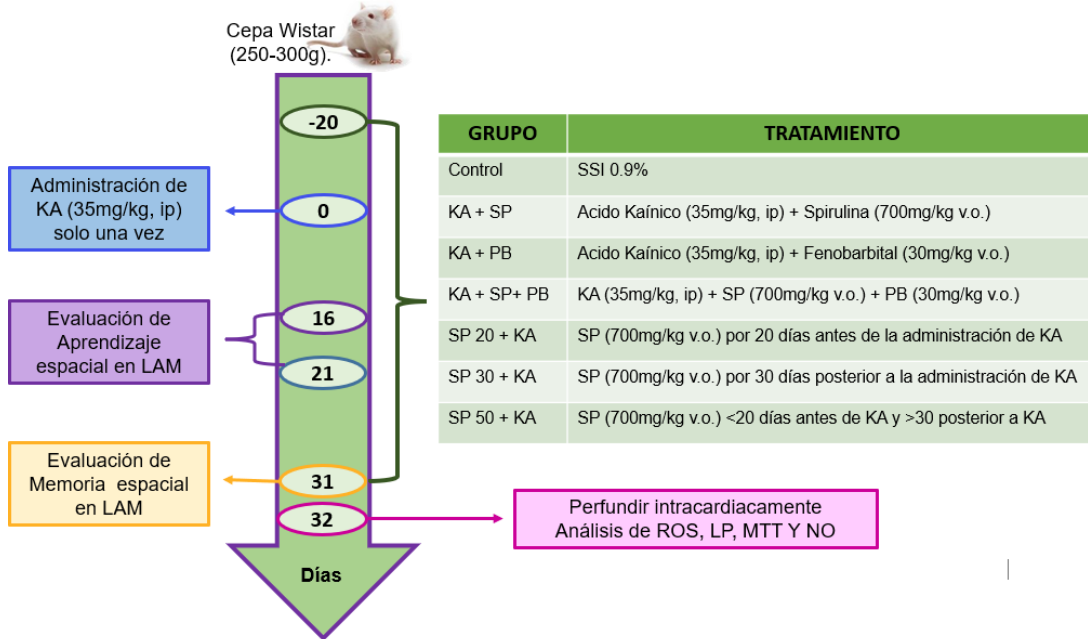
mecanismos. (Tomado y modificado de Flores, 2016; Zaccara, G. y Perucca, E. 2014; Navarro, V. 2011, Málaga I. et al., 2019).

### 7.3 Diseño experimental Hipotético

La imaginación es una acción valiosa para los humanos, en la investigación todo comienza desde un pensamiento que te lleva a generar ideas, para finalmente buscar soluciones o estrategias y poder comprobar aquella pregunta que surgió de un pensamiento. Esta es la razón por la que se propone una metodología hipotética para comprobar si la información recopilada en esta revisión bibliográfica podría ser real o falsa, permitiendo obtener resultados para un futuro.

En la figura 10 se muestra la idea general para llevar a cabo un experimento a futuro, con la finalidad de comprobar si efectivamente *Spirulina maxima* podría llegar a ser parte de las terapias para tratar la enfermedad de la Epilepsia. Se utiliza como modelo biológico a ratas de la cepa Wistar, el ácido kaínico para inducir la patología de la epilepsia en las ratas y la *Spirulina* como un coadyuvante en el tratamiento con Fenobarbital, el tiempo estimado sería alrededor de dos meses, la recopilación de datos será a través de la evaluación de la conducta motora por el Laberinto acuático de Morris y análisis bioquímicos para evaluar si disminuye el estrés oxidativo por la contribución de antioxidantes que aporta la *Spirulina*.

# Diagrama de Trabajo Hipotético



**Figura 10: Representación de la metodología hipotética para comprobar si los antioxidantes pudieran ser parte de los tratamientos para la epilepsia. ROS peroxidación lipídica (LP), niveles de óxido nítrico (NO) y la capacidad reductora mitocondrial (MTT), vía oral (v.o.) y vía intraperitoneal (ip).**

## 8. Discusión

Desde el descubrimiento de la *Spirulina* hasta la actualidad, gracias a la investigación se sabe que esta alga puede aportar grandes beneficios para la salud de los humanos. Esta microalga que en sus inicios solo se consideraba como un suplemento alimenticio, hoy en día puede ser utilizada para tratar diversas patologías (Lima, F. *et al.*, 2017), en la tabla 4 se describen grandes ventajas al usar *Spirulina*, una de ellas es en el medio ambiente como un descontaminante de aguas residuales, insecticidas, en la farmacéutica para beneficios de la piel, problemas de obesidad, sistema digestivo, enfermedades cardiovasculares, sistema inmune y enfermedades degenerativas (Finamore *et al.*, 2017; Gutiérrez-Salmeán *et al.*, 2015; Gunes S. *et al.*, 2017; Saira M. Bannu *et al.*, 2019; Cabello-Verrugio *et al.*, 2016). El alto nivel nutricional y su amplia diversidad de propiedades farmacológicas que contiene *Spirulina* permite considerarla como un potente antioxidante, que le permite ejercer un papel importante en la epilepsia ya que podría amortiguar el daño oxidativo que se desencadena durante la enfermedad (Jennifer N. *et al.*, 2017).

Las enfermedades neurodegenerativas se desencadenan porque existe un daño en el cerebro principalmente por el estrés oxidativo, que a la larga puede causar un desorden en la excitabilidad neuronal generando problemas de excitotoxicidad y procesos de apoptosis como en el caso de la epilepsia (Jennifer N. *et al.*, 2017; Marín-Prida *et al.*, 2012). Al conocer los principales factores de riesgo en la epilepsia permite poder tratar esta enfermedad (Juárez *et al.*, 2016). Una crisis epiléptica se puede generar por una disfunción metabólica y descompensación de RS dentro de la célula neuronal, afectando la neurodegeneración ya que se excede la capacidad de los antioxidantes endógenos y se produce daño oxidativo tanto en la célula neuronal como macromoléculas además de los cambios genéticos asociados a mutaciones del mtADN (Geronzi U. *et al.*, 2018; Jennifer N. *et al.*, 2017)

El uso de antioxidantes ayudaría a disminuir la muerte neuronal inducida por las convulsiones, (Pérez-Juárez *et al.*, 2016), *Spirulina maxima* tiene una alta

concentración de antioxidantes como la C-ficocianina,  $\beta$ -carotenos, vitaminas, fenoles (Qinghua Wu et al, 2016), que pueden eliminar los radicales libres dentro de las células neuronales, dicho resultado podría ser la clave de disminuir o atenuar las crisis epilépticas, debido al efecto neuroprotector, antiinflamatorio y antioxidante de la Spirulina, por lo tanto, diversos autores proponen el uso de antioxidantes como un objeto terapéutico para combatir el estrés oxidativo y mejorar la estabilidad de un paciente alterada por la epilepsia en (Jennifer N. *et al.*, 2017; Jiang-Gong Liu *et al*, 2010; Min, S., Park, J., Luo, L. *et al.* 2015; Marín-Prida *et al.*, 2012, Pérez-Juárez *et al.*, 2016).

Otros estudios demuestran que la C-ficocianina tiene efectos neuroprotectores contra lesión cerebral, mejora la viabilidad y proliferación de neuronas oxidadas y también puede disminuir la apoptosis y ROS por medio de la activación de moléculas como SOD, GPx, GR y catalasas (Marín-Prida et al, 2012, Pérez-Juárez et al, 2016). La actividad antioxidante de Spirulina también se presenta en otras moléculas como la vitamina E y flavonoides que ayudan a combatir la peroxidación lipídica, los ácidos fenólicos ayudan a disminuir la peroxidación de fosfolípidos (Pisoschi A. M. y Pop A., 2015; Grover P. *et al.*, 2021). Por lo tanto, las investigaciones sobre el uso de antioxidantes reportan que ayudan a disminuir el déficit de memoria, déficit cognitivo, daño neuronal, procesos de apoptosis e incluso disminuir la gravedad y durabilidad de las convulsiones por la activación de enzimas antioxidantes como la SOD, GSH entre otras (Yang N. *et al.*, 2020).

Hasta el momento la mayoría de los estudios demuestran que la enfermedad de la Epilepsia es tratada principalmente por FA, la tabla 5 muestra la variedad de fármacos antiepilépticos existentes que sirven para disminuir o controlar las descargas epilépticas, sin embargo, la tabla 2 resume una de las principales desventajas al usar los FA debido a sus efectos secundarios, esto limita la probabilidad de mejorar la enfermedad de la epilepsia como en el caso de pacientes que se vuelven farmacorresistente (Abou-Khalil y Bassel., 2012). Es por ello, que hasta el momento no existen fármacos que detengan la neurodegeneración

inducida por la epilepsia, sin embargo, *Spirulina* al ser utilizada como un coadyuvante ante un fármaco, actuaría como un neuroprotector y antiinflamatorio por sus propiedades antioxidantes, esta idea podría ser una alternativa a futuro para mejorar el bienestar de un paciente epiléptico. Las investigaciones prometedoras siguen en busca de nuevos fármacos que mantenga un alto porcentaje de beneficencia y reducir los efectos secundarios. Son muy pocos los trabajos que relacionan directamente la *Spirulina* con la epilepsia como en el caso de Pérez-Juárez et al., 2016. Por lo tanto, al diseñar propuestas metodológicas hipotéticas como la figura 10 podrían ofrecer nuevos resultados a futuro, permitiendo comprobar con mejor precisión estas inquietudes sobre encontrar mejores alternativas para combatir la epilepsia.

## 9. Conclusión

El contenido nutricional que aporta *Spirulina* y sus propiedades farmacológicas pueden contribuir a disminuir problemas de estrés oxidativo por su gran variedad de antioxidantes que contiene esta alga, *Spirulina* podría ser un coadyuvante principal en los tratamientos contra la epilepsia, actuando como un neuro protector, antiinflamatorio para disminuir o atenuar las crisis epilépticas. Sin embargo, hace falta más investigación que pueda contribuir a generar nuevos resultados para comprender esta posible relación en el uso de *Spirulina* ante la epilepsia.

## 11. Bibliografía

Abou-Khalil, Bassel (2012). [Manual de Neurología Clínica] Epilepsia Volumen 108 || Fármacos antiepilepticos, 723–739. doi:10.1016/b978-0-444-52899-5.00024

Abdel-Daim MM, Farouk SM, Madkour FF, Azab SS. 2015. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Spirulina platensis* in comparison to *Dunaliella salina* in acetic acid-induced rat experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 37(2):126–139.

Abdel-Tawwab M, El-Saadawy HA, El-Belbasi HI, Abd El-Hameed SAA, Attia AA. Dietary spirulina (*Arthrospira platensis*) mitigated the adverse effects of imidacloprid insecticide on the growth performance, haemato-biochemical, antioxidant, and immune responses of Nile tilapia. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2021 Sep;247:109067. doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109067. Epub 2021 Apr

Aladaileh S. H., Khafaga, A. F., Abd El-Hack, M. E., Al-Gabri, N. A., Abukhalil, M. H., Alfwuaires, M. A., ... Abdelnour, S. (2019). *Spirulina platensis* ameliorates the sub chronic toxicities of lead in rabbits via anti-oxidative, anti-inflammatory, and immune stimulatory properties. *Science of The Total Environment*, 134879. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.1348

Alfredo Torres DDS. 2022. Potencial de acción. Kenhub GmbH. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/potencial-de-accion>

Ana Silvia Figueroa-Duarte y Oscar A. Campbell-Araujo. 2015. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2015; 32(2); 87-10

Arfman, I. J., Wammes-van der Heijden, E. A., ter Horst, P. G. J., Lambrechts, D. A., Wegner, I., & Touw, D. J. (2020). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. doi:10.1007/s40262-019-00845-2

Arfman J, Elisabeth A, Wammes - van der Heijden, Peter GJ ter Horst, Danielle A. Daan J. Tow. (2020). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. Springer Nature Switzerland AG 2020. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>

Bashandy SA, El Awdan SA, Ebaid H, Alhazza IM. 2016. Antioxidant potential of *Spirulina platensis* mitigates oxidative stress and reprotoxicity induced by sodium arsenite in male rats. *Oxid Med Cell Longev*. 7(1):743–751.

Bassel W. Abou-Khalil, MD, FAAN. 2019. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *American Academy of Neurology. CONTINUUM (MINNEAP MINN)* 2019;25(2, EPILEPSY):508–536. (12 este articulo es para resultados ya que hablas de diferentes farmacos y sus usos)

Beghi, E., & Beghi, M. (2020). Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Current Opinion in Neurology*, 1. doi:10.1097/wco.0000000000000802

Benelhadj S, Gharsallaoui A, Degraeve P, Attia H and Ghorbel D, Effect of pH on the functional properties of *Arthrospira (Spirulina) platensis* protein isolate. *Food Chem* 194:1056–1063 (2016).

Bialer, Meir (2012). ¿Por qué se utilizan fármacos antiepilépticos para condiciones no epilépticas?. *Epilepsia*, 53(), 26–33. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03712.x

Cabello-Verrugio, C., Simon, F., Trollet, C., & Santibañez, J. F. (2017). Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–2. doi:10.1155/2017/4310469

Carcak, Nihan; Ozkara, Cigdem (2018). Seizures and Antiepileptic Drugs: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Current Pharmaceutical Design*, 23(42), 6376–6388. doi:10.2174/1381612823666171115101557

Chen J., Y. Wang, J. R. Benemann, X. Zhang, H. Hu y S. Qin (2015), “Microalgal industry in China: challenges and prospects”, *Journal of Applied Phycology*, 28: 715-725

D. A. Wulandari, Sidhartha, E., Setyaningsih, I., Marbun, J. M., Syafruddin, D., & Asih, P. B. S. (2017). Evaluation of antiplasmodial properties of a cyanobacterium, *Spirulina platensis* and its mechanism of action. *Natural Product Research*, 32(17), 2067–2070

Dan Wan, Qinghua Wu and Kamil Kuča. 2016. *Spirulina* capítulo 42. Elsevier Inc. All rights reserved. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00042-5>. Pag. 569-583. (14 habla todo sobre spirulina y es Bueno para introducción)

Dhinakaran R y Mishra. 2019 D. ILAE Classification of Seizures and Epilepsies: An Update for the Pediatrician. *Indian Pediatr.* 2019 Jan 15;56(1):60-62. PMID: 30806364.

El-Sheekh MM, Daboor SM, Swelim MA, Mohamed S. 2014. Production and characterization of antimicrobial active substance from *Spirulina platensis*. *Iran J Microbiol.* 6(2):112–119.

Ettore Beghi, Giorgia Giussani, Josemir W. Sander. 2015. The natural history and prognosis of epilepsy. *Seminars in Epileptology. Epileptic Disord* 2015; 17 (3): 243-53. (11 es interesante para obtener información en resultados de crisis epilépticas ya que es una revisión y también sirve para introducción sobre datos epidemiológicos)

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., ... Jetté, N. (2016). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3), 296–303. doi:10.1212/wnl.0000000000003509

Finamore, A., Palmery, M., Bensehaila, S., & Peluso, I. (2017). Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly *Spirulina*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–14.

Finsterer, Josef (2016). [Manual de Farmacología Experimental] || Toxicidad de los fármacos antiepilépticos para las mitocondrias. , (Capítulo 2), -. doi:10.1007/164\_2016\_2

Fricke-Galindo, I., Jung-Cook, H., Llerena, A., & López-López, M. (2018). Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología*, 33(3), 165–176. doi:10.1016/j.nrl.2015.03.005

Geronzi, U., Lotti, F., & Grosso, S. (2018). Oxidative stress in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(5), 427–434. doi:10.1080/14737175.2018.1465410

Godic A, B. Poljsak, M. Adamic, R. Dahmane, The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014 (2014). Article ID 860479, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/860479>.

Gunes S., Tamburaci, S., Dalay, M. C., & Deliloglu Gurhan, I. (2017). In vitro evaluation of Spirulina platensis extract incorporated skin cream with its wound healing and antioxidant activities. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1824–1832.

Gutiérrez-Manjarrez Francisco Alejandro, García-Ramos Guillermo. 2009. Estado epiléptico convulsivo en el adulto. *Rev Eviden Invest Clin* 2010; 3 (1): 26-36.

Gutiérrez-Rebolledo, G. A., Galar-Martínez, M., García-Rodríguez, R. V., Chamorro-Cevallos, G. A., Hernández-Reyes, A. G., & Martínez-Galero, E. (2015). Antioxidant Effect of Spirulina (Arthrospira) maxima on Chronic Inflammation Induced by Freund's Complete Adjuvant in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 18(8), 865–871.

Gutiérrez-Salmeán G, Fabila-Castillo L, Chamorro-Cevallos G. NUTRITIONAL AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF SPIRULINA (ARTHROSPIRA). *Nutr Hosp.* 2015 Jul 1;32(1):34-40. doi: 10.3305/nh.2015.32.1.9001. PMID: 26262693.

Grover P., Bhatnagar, A., Kumari, N., Narayan Bhatt, A., Kumar Nishad, D., & Purkayastha, J. (2021). C-Phycocyanin-a novel protein from Spirulina platensis- In vivo toxicity, antioxidant and immunomodulatory studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(3), 1853–1859. doi:10.1016/j.sjbs.2020.12.037

Hanaya, Ryosuke; ARITA, Kazunori (2016). The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurologia medico-chirurgica*, 56(5), 205–220. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0344

Har-Even, M., Rubovitch, V., Ratliff, W.A. et al. Ketogenic Diet as a potential treatment for traumatic brain injury in mice. *Sci Rep* 11, 23559 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02849-0>.

Hernández-Lepe, M. A., Olivas-Aguirre, F. J., Gómez-Miranda, L. M., Hernández-Torres, R. P., Manríquez-Torres, J. de J., & Ramos-Jiménez, A. (2019). Systematic Physical Exercise and Spirulina maxima Supplementation Improve Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Blood Lipid Profile: Correlations of a Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Antioxidants*, 8(11), 507.

Javier Marín-Pridaa, Giselle Pentón-Rol b, Fernando Postalli Rodrigues c, Luciane Carla Alberici c, Karina Stringhetta d, Andréia Machado Leopoldino d, Zeki Naal c, Ana Cristina Morseli Polizelloc, Alexey Llópiz-Arzuaga b, Marcela Nunes Rosa e, José Luiz Liberatoe, Wagner Ferreira dos Santos e, Sergio Akira Uyemura d,

Eduardo Pentón-Arias b, Carlos Curti c, Gilberto L. Pardo-Andreu. 2012. C-Phycocyanin protects SH-SY5Y cells from oxidative injury, rat retina from transient ischemia and rat brain mitochondria from Ca<sup>2+</sup>/phosphate-induced impairment. 0361-9230/\$ – see front matter. 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.08.011> (16 este artículo habla sobre ficocianina para prevenir estrés oxidativo y sus resultados y discusión)

Jennifer N. Pearson-Smith and Manisha Patel. 2017. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2365; doi:10.3390/ijms18112365 .

Jiang-Gong Liua, Chien-Wei Houb, Shin-Yi Leea, Yaju Chuang b, Chih-Cheng Lin. 2011. Antioxidant effects and UVB protective activity of *Spirulina* (*Arthrospira platensis*) products fermented with lactic acid bacteria *Process Biochemistry*, Volume 46, Issue 7, 2011, Pages 1405-1410, ISSN 1359-5113. R

João R, Rafaela Freitas, Susete Pinteus, Joana Silva, Celso Alves, Rui Pedrosa and Susana Bernardino. 2019. *Spirulina*. Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00055-2> (15 Habla sobre lo básico de *spirulina* y sobre sus compuestos y para introducción)

Jorge Vidaurre y James Herbst. (2019). Nuevos Fármacos Antiepilepticos. *Medicina* (Buenos Aires) 2019; Vol. 79 (Supl. III): 48-53. ...RE

Lupatini, A. L., Colla, L. M., Canan, C., & Colla, E. (2016). Potential application of microalga *Spirulina platensis* as a protein source. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(3), 724–732. doi:10.1002/jsfa.7987

Mader J, Gallo A, Schommartz T, Handke W, Nagel CH, Günther P, Brune W, Reich K. 2016. Calcium spirulan derived from *Spirulina platensis* inhibits herpes simplex virus 1 attachment to human keratinocytes and protects against herpes labialis. *J Allergy Clin Immunol.* 137(1):197–203.

Mark Manford. 2017. Recent advances in epilepsy. *NEUROLOGICAL UPDATE. J Neurol* DOI 10.1007/s00415-017-8394-2 (8 habla de fármacos y es útil para los resultados.)

Miziak B., Konarzewska, A., Ułamek-Kozioł, M., Dudra-Jastrzębska, M., Pluta, R., & Czuczwar, S. J. (2020). Anti-Epileptogenic Effects of Antiepileptic Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2340. doi:10.3390/ijms21072340

Navarro, V. (2011). Médicaments anti-épileptiques. *La Presse Médicale*, 40(3), 271–278. doi:10.1016/j.lpm.2011.01.001

Olmos-Hernández Adriana, Alberto Ávila-Luna,\* Emilio Arch-Tirado,‡ Antonio Bueno-Nava,\* Gabriela Espinosa-Molina,\* Alfonso Alfaro-Rodríguez. 2013. La epilepsia como un problema de discapacidad. *Neurofarmacología*. Vol. 2, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2013 pp 122-130 (17 artículo sobre la clasificación de epilepsia y en introducción)

Pabon M, Jennifer N. Jernberg, Josh Morganti, Jessika Contreras, Charles E. Hudson, Ronald L. Klein, Paula C. Bickford. 2012. A Spirulina-Enhanced Diet Provides Neuroprotection in an  $\alpha$ -Synuclein Model of Parkinson's Disease. PLOS ONE. Volume 7, Issue 9, e45256

Pearson-Smith, J., & Patel, M. (2017). Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2365. doi:10.3390/ijms18112365

Pentón-Rol, G., Lagumersindez-Denis, N., Muzio, L., Bergami, A., Furlan, R., Fernández-Massó, J. R., ... Pentón-Arias, E. (2015). Comparative Neuroregenerative Effects of C-Phycocyanin and IFN-Beta in a Model of Multiple Sclerosis in Mice. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 11(1), 153–167.

Pérez-Juárez, A., Chamorro, G., Alva-Sánchez, C., Paniagua-Castro, N., & Pacheco-Rosado, J. (2016). Neuroprotective effect of *Arthrospira* (*Spirulina*) platensis against kainic acid-neuronal death. *Pharmaceutical Biology*, 54(8), 1408–1412.

Pisoschi A. M., & Pop A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040

Poljsak B, P. Jamnik, P. Raspor, M. Pesti, Oxidation-antioxidation-reduction processes in the cell: impacts of environmental pollution, in: N. Jerome (Ed.), *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsevier, 2011, pp. 300e306.

Qinghua Wu, Lian Liu, Anca Miron, Blanka Klímová, Dan Wan, Kamil Kuc. 2016. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview. *Springer, Arch Toxicol* 90:1817–1840.

Quintero Rodríguez, E., Arredondo Vega, B.O., Flores Tavizón E., bVirgen Félix, M., Barrera Domínguez, E., Carballo Verduzco, M. G. y Maldonado Macías A. A. 2016. SELECCION DE UN MEDIO DE CULTIVO A NIVEL LABORATORIO PARA EL CULTIVO DE LA CIANOBACTERIA *Spirulina* (*Arthrospira maxima*) Y CUANTIFICACION DE LOS NUTRACÉUTICOS. *Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Alimentos*. Quintero et al./ Vol. 1, No.1 532-537.

Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B. I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca. 2014. Definición clínica práctica de la epilepsia. ©2014 International League Against Epilepsy. 55(4):475-482, 2014.

Sankaraneni, R. y Lachhwani, D. (2015). Fármacos antiepilépticos: una revisión. *Anales pediátricos*, 44(2), e36–e42. doi:10.3928/00904481-20150203-10

Seul Ki Min, Jun Sang Park, Lidan Luo, Yeo Seon Kwon, Hoo Cheol Lee, Hyun Jung Shim, Il-Doo Kim, Ja-Kyeong Lee & Hwa Sung Shin. 2015 Assessment of C-phycocyanin effect on astrocytes-mediated neuroprotection against oxidative brain

injury using 2D and 3D astrocyte tissue model. *Scientific Reports* | 5:14418 | DOI: 10.1038/srep14418. (13 este articulo sirve para la discusión explica el porque la importancia de usar antioxidantes en el cerebro)

Silveira, ST, Burkert, JF, Costa, JAV, Burkert, CAV, Kalil, SJ, 2007. Optimización de extracción de ficocianina de *Spirulina platensis* usando diseño factorial. *Biorrecursos. Tecnología* 98, 1629-1634.

Sultana B, Marie-Andrée Panzini, Ariane Veilleux Carpentier, Jacynthe Comtois, Bastien Rioux, Geneviève Gore, Prisca R. Bauer, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté, Colin B. Josephson, Mark R. Keezer. 2021, Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy A Systematic Review and Meta-analysis *Neurology*, 96 (17) 805-817; DOI: 10.1212/WNL.00000000000011839

Tobón-Velasco, J. C., Palafox-Sánchez, V., Mendieta, L., García, E., Santamaría, A., Chamorro-Cevallos, G., & Limón, I. D. (2013). Antioxidant effect of *Spirulina* (*Arthrospira*) *maxima* in a neurotoxic model caused by 6-OHDA in the rat striatum. *Journal of Neural Transmission*, 120(8), 1179–1189. doi:10.1007/s00702-013-0976

Torres Zambrano Martin, José Luis Bustos Sánchez, Freddy Granados Llamas. 2011. Fisiopatología del estatus epiléptico. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:11-20.

Thanh-Sang Vo, Dai-Hung Ngo, Kyong-Hwa Kang, Sun-Joo Park and Se-Kwon Kim. 2014 The role of peptides derived from *Spirulina maxima* in downregulation of FcRI-mediated allergic responses. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 0, 1–9

Wang, Q., Liu, W., Li, X., Wang, R., & Zhai, J. (2019). Carbamazepine toxicity and its co-metabolic removal by the cyanobacteria *Spirulina platensis*. *Science of The Total Environment*, 135686. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135

Xueyan Wu, Zhicong Liu, Yang Liu, Yu Yang, Fulin Shi, Kit-Leong Cheong and Bo Teng. 2020. Immunostimulatory Effects of Polysaccharides from *Spirulina platensis* In Vivo and Vitro and Their Activation Mechanism on RAW246.7 Macrophages. *Mar. Drugs* 2020, 18, 538; doi:10.3390/md18110538 .....f

Yang N., Guan, Q.-W., Chen, F.-H., Xia, Q.-X., Yin, X.-X., Zhou, H.-H., & Mao, X.-Y. (2020). Antioxidants Targeting Mitochondrial Oxidative Stress: Promising Neuroprotectants for Epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–14. doi:10.1155/2020/6687185

Zaccara, G. y Perucca, E. (2014). Interacciones entre fármacos antiepilépticos, y entre fármacos antiepilépticos y otros fármacos. *Trastornos epilépticos*, 16(4), 409–431. doi:10.1684/epd.2014.0714

Málaga I, Rocío Sánchez-Carpintero, Susana Roldán, Julio Ramos-Lizana, Juan José García-Peñas. 2019. Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría. Elsevier España, S.L.U. An Pediatr (Barc). 2019;91(6):415.e1-415.e10

Fernández, A.; E. Alvítez & E. Rodríguez.. 2019. Taxonomía e importancia de "spirulina" *Arthrospira jenniferi* (Cyanophyceae: Oscillatoriaceae). *Arnaldoa* 26 (3): 1091-1104 2019.