

REVISION BIBLIOGRAFICA

Clonidina y epilepsia

Margarita Bu, Milagros Nora Sánchez y Héctor Pérez-Saad.

Departamento de Neurología Experimental, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Calle 29 y Calle D, El Vedado, Código Postal 10 400, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 26 de enero del 2000. Aceptado: 7 de junio del 2001.

Palabras clave: clonidina, noradrenalina, adrenoreceptores, epilepsia, ignición.
Key words: clonidine, noradrenaline, adrenoceptors, epilepsy, kindling.

RESUMEN. El tratamiento farmacológico de las epilepsias ha experimentado un gran desarrollo, pero aún existen formas refractarias en las que los medicamentos convencionales no resultan eficaces. Algunos investigadores han sugerido la necesidad de buscar nuevos compuestos con efectos más específicos sobre los mecanismos de la epileptogénesis, cuya asociación con los fármacos anticonvulsivos contribuya a un mejor control del desarrollo de la enfermedad. La clonidina, agonista de los adrenoreceptores alfa-2 ha mostrado una acción antiepileptogénica en diversos modelos experimentales, por lo que podría ser incorporada al arsenal farmacológico del tratamiento de las epilepsias, ya que, además, existe un cúmulo de experiencia y conocimientos previos sobre su manejo en otras afecciones, tales como hipertensión arterial, temblor parkinsoniano, fármaco-dependencia, trastornos neuropsiquiátricos, desajustes psicológicos de la menopausia, niños hiperactivos con déficit de atención, entre otras. El presente trabajo recoge importantes reportes relacionados con el papel de los receptores noradrenérgicos en la epilepsia y con las acciones antiepileptogénicas de la clonidina: supresión del fenómeno de la ignición amigdalina en ratas; reducción de la intensidad de las convulsiones durante la ignición en ratas pre-tratadas con 6-OHDA; protección contra las convulsiones inducidas por ácido kaínico, teofilina, imipramina y factor liberador de corticotropina; elevación del umbral para las crisis en ratas adultas pretradas con clonidina durante el período neonatal y efecto protector contra la ignición amigdalina en ratas, en dependencia de la edad. Se requieren nuevas investigaciones a fin de esclarecer el mecanismo antiepileptogénico de la clonidina y otros aspectos sobre su potencial inclusión en la terapéutica antiepileptica.

ABSTRACT. The pharmacological treatment of epilepsies has achieved a remarkable development, but still there are refractory epileptic syndromes wherein the conventional drugs exhibit low efficacy. Some investigators have pointed out the need for searching new compounds with more specific effects upon the epileptogenic mechanisms, which could—in association with anticonvulsant drugs—contribute to a better control of the disease development. Clonidine, an alpha-2 adrenoceptor drug, exhibits antiepileptogenic action in several experimental models and therefore it might be included into the pharmacological arsenal of the antiepileptic treatment, taking into account the previous experience and knowledge existing about its management in several disorders like hypertension, parkinsonian tremor, pharmacodependency, neuropsychiatric diseases, psychologic alterations during menopause, hyperactive children with attention deficit, among others. The present review shows the most important reports concerning the role of the noradrenergic receptors in the epilepsy, and the antiepileptogenic effects of clonidine: Suppression of amygdaloid kindling in rats; reduction of kindling seizure intensity in rats pretreated with 6-OHDA; protection against seizures induced by kainic acid, theophylline, imipramine and corticotropin releasing factor; increase in seizure threshold in adult rats pretreated with clonidine during neonatal ages; protective age-specific effect on the development of amygdaloid kindling in rats. Further investigations are required about the antiepileptogenic action of clonidine and other points about its potential use in the antiepileptic treatment.

INTRODUCCION

Una de las afecciones neurológicas más estudiadas en el mundo, debido al elevado porcentaje de personas que la padecen y a su efecto devastador, es la epilepsia. Las crisis epilépticas suelen producir alteraciones transitorias del conocimiento, que dejan al individuo en riesgo de lesión corporal y a menudo obstaculizan sus actividades de estudio y trabajo. Aunque el tratamiento farmacológico de la epilepsia ha alcanzado un gran desarrollo, aún existen formas refractarias difíciles de tratar farmacológicamente.¹⁻⁴ Una de las posibles razones de los fracasos terapéuticos es la ausencia de fármacos con actividad antiepileptogénica, pues la mayoría de los existentes ejercen una acción anticonvulsivante de carácter inespecífico.^{5,6} En tal sentido, la modulación de la neurotransmisión noradrenérgica mediante clonidina, pudiera constituir una opción en el tratamiento de la epilepsia, fundamentalmente por su posible acción antiepileptogénica.⁷

El objetivo del presente trabajo consistió ofrecer información sobre los reportes más importantes relacionados con los efectos de la clonidina en el fenómeno epiléptico.

DESARROLLO

El modelo de "ignición".

La imposibilidad del empleo de técnicas invasivas y del ensayo directo de nuevos fármacos en la epilepsia humana, ha creado la necesidad de buscar modelos experimentales en animales de laboratorio que semejen esta enfermedad, tanto desde el punto de vista conductual como

electrofisiológico.⁶ Sin embargo, la mayoría de estos, empleados en el pesquiasaje de nuevos compuestos potencialmente antiepilépticos, ha conducido al desarrollo de fármacos con efectos anticonvulsivantes inespecíficos.⁵

Entre los modelos de epilepsia más estudiados en la actualidad se encuentran los basados en el fenómeno de "kindling" (ignición), descrito por Goddard en 1969, el cual consiste en la estimulación eléctrica repetida y subumbral de zonas del cerebro especialmente epileptogénicas, que provoca cambios permanentes en la excitabilidad neuronal, con aumento progresivo de las postdescargas, aparición espontánea de espigas interictales y cambios conductuales que culminan con la aparición de crisis convulsivas. Lo fundamental de dicho fenómeno es su aparición gradual, su cronicidad e irreversibilidad una vez establecido, y su particularidad de ser intrínsecamente la expresión del proceso epileptogénico.⁶ Por tanto, los compuestos que retardan o impiden el desarrollo de la ignición son potencialmente antiepilépticos más específicos, ya que afectan los mecanismos de la epileptogénesis. Estos no necesariamente presentan la acción anticonvulsivante ni los efectos colaterales indeseables de los fármacos antiepilépticos desarrollados a partir de los modelos del metrazol y el choque electroconvulsivo.⁵ Un ejemplo de aquellos son los agonistas noradrenérgicos alfa-2.⁷

Noradrenalina en la epilepsia

Existen evidencias farmacológicas y neuroquímicas de que el sistema noradrenérgico está involucrado en los mecanismos de la epileptogénesis, lo cual se ha puesto de manifiesto en diferentes modelos experimentales. En ratas a las que se les ha provocado ignición se observa una disminución de la noradrenalina en la corteza frontal ipsolateral al sitio de estimulación.⁸ Animales tratados con reserpina, fármaco depletor de los almacenes de noradrenalina, manifiestan crisis severas durante el desarrollo de dicho fenómeno.¹⁰

Por otra parte, se ha demostrado que ratas lesionadas con inyecciones intracerebrales de 6-hidroxidopamina, requieren menos estimulaciones que los controles para manifestar la primera de las cinco etapas de la ignición descritas por Racine.^{11,12}

En el gerbil mongol, animal genéticamente epileptico, existe una

disminución de los niveles de noradrenalina en el sistema nervioso central, por lo que esta característica neuroquímica parece contribuir a su predisposición a las crisis epilépticas. Inyecciones intracerebroventriculares de noradrenalina suprimen las convulsiones o hacen menos severas las crisis en estos animales.^{13,14}

En quince áreas diferentes del cerebro de dos tipos de cepas de ratas genéticamente epilépticas, GEPR3 y GEPR9, que desarrollan crisis moderadas y severas, respectivamente, se ha comprobado en todas las áreas examinadas un déficit de este neurotransmisor.¹⁵ También se ha reportado que fármacos con especificidad por los receptores noradrenérgicos, entre los que se encuentran los agonistas y antagonistas de los receptores alfa-2, modifican de diferente manera la susceptibilidad a las crisis epilépticas.^{16,17}

Tomando en cuenta estos antecedentes, otros investigadores han abordado este problema desde la óptica del neurotrasplante. Se ha demostrado que el implante de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y de otros tejidos noradrenérgicos en zonas específicas del cerebro, inhibe el desarrollo de la ignición, así como las crisis epilépticas en otros modelos crónicos.^{18,22}

Efectos de la clonidina

La clonidina, fármaco agonista adrenérgico alfa-2, sintetizado en la década del sesenta, muestra diferentes efectos farmacológicos, tanto centrales como periféricos. La administración intravenosa de clonidina produce un incremento agudo y transitorio de la presión arterial por activación de los receptores alfa-2 postsinápticos del músculo liso vascular.²³ No obstante, su empleo en el humano, por otras vías y en dosis adecuadas, es fundamentalmente como antihipertensivo,^{24,25} acción que se atribuye a una disminución de la frecuencia de descargas de las fibras pre-ganglionares simpáticas en el nervio esplácnico.²⁶

En pacientes hipertensos, en particular durante la urgencia hipertensiva, y en el tratamiento prolongado con dosis elevadas, la clonidina produce el llamado síndrome de rebote o de supresión, caracterizado por síntomas de hiperactividad simpática y aumento de la tensión arterial a los niveles de pre-tratamiento. Este efecto se ha atribuido a su interacción con receptores alfa-2 postsinápticos, ya mencionados.^{27,29}

Las reacciones adversas más frecuentes de la clonidina son xerostomía, somnolencia y sedación.^{27,29}

Por sus efectos centrales la clonidina ha sido empleada también en trastornos neuropsiquiátricos; farmacodependencia a narcóticos, alcohol y tabaco; tratamiento de las secreciones en la ansiólisis preanestésica; trastornos psicológicos de la menopausia; el temblor parkinsoniano y en niños hiperquinéticos con trastornos de la atención, entre otras afecciones.^{30,37}

Entre la variedad de acciones farmacológicas de la clonidina se encuentra su influencia en los mecanismos de la epileptogénesis. Gellman y col. estudiaron diferentes subtipos de receptores noradrenérgicos y los efectos de agonistas y antagonistas alfa-2 en la ignición amigdalina en ratas, y demostraron que la clonidina suprime el desarrollo de las crisis, mientras que la yohimbina e idazoxan, antagonistas alfa-2, las facilitan selectivamente.

Los receptores alfa-2 están distribuidos prominentemente en la amígdala y se considera que dentro de los receptores noradrenérgicos son los más importantes en la supresión de las crisis en la ignición amigdalina.³⁹ Se pueden encontrar también en las terminales colinérgicas, donde parecen mediar los efectos moduladores de la noradrenalina sobre la liberación de acetilcolina.⁴⁶ La clonidina deprime la liberación de acetilcolina en el fleón aislado estimulado eléctricamente y este efecto es bloqueado por fentolamina, un antagonista alfa-2.⁴¹ Además, la conducta de cabeceo por abstinencia morfinica -de naturaleza colinérgica- en ratas infantiles es suprimida por la clonidina.⁴² Esta modulación de la neurotransmisión colinérgica mediada por los receptores alfa-2 puede contribuir a reducir los conocidos efectos epileptogénicos de la acetilcolina.⁴³ Además, se ha reportado que el incremento o decremento de la secreción de noradrenalina afecta las neuronas colinérgicas adyacentes en el núcleo pontino, y de esta forma, regulan la susceptibilidad a las crisis.⁴⁴⁻⁴⁸

En ratas pre-tratadas con 6-OHDA y sometidas al procedimiento de ignición, el uso de la clonidina en dosis de 0,1 mg/kg ip. redujo la severidad de la respuesta convulsiva del estado severo 7 u 8 al moderado 4 ó 5.^{7,47}

En otros modelos donde se provocaron convulsiones mediante el empleo de ácido kaínico, imipra-

mina, teofilina y factor liberador de corticotropina, se comprobó que la clonidina exhibe un efecto protector sobre el desarrollo de las crisis.^{48,51}

La interferencia de la transmisión noradrenérgica -por depleción del neurotransmisor- mediante inyecciones subcutáneas diarias de clonidina en ratas recién nacidas, provoca cambios permanentes que se expresan en la adultez por una hipersensibilidad a la noradrenalina en las células CA1 del hipocampo; en los animales adultos se observó un retardo en el desarrollo de la ignición en comparación con los controles (sin pre-tratamiento con clonidina).⁵²

Yoshioka y col. demostraron que la clonidina afecta de diferente manera la ignición amigdalina, en dependencia de la edad: dosis de 0,2 a 0,5 mg/kg ip. causaron un retardo significativo del desarrollo de las crisis a la edad de 28 d y en las ratas adultas, mientras que en los otros dos grupos estudiados se facilitaron aquellas (14 d) o no hubo efecto (21 d).⁵³

Shouse reportó que la microinfusión de clonidina cerca del *locus coeruleus*, en gatos con ignición amigdalina, elevó el umbral de las crisis generalizadas y focales; en cambio, la microinfusión de idazoxan (antagonista α -2) lo redujo significativamente.⁵⁴

En general, el fenómeno de la epileptogénesis no ha sido bien dilucidado y el efecto de la clonidina observado en los diferentes modelos experimentales de epilepsia, en particular la inhibición de la ignición, parece deberse a mecanismos muy diferentes a los descritos para los fármacos antiepilépticos convencionales.

A diferencia del cúmulo de antecedentes existentes sobre la acción de la clonidina en la ignición experimental, no se han explorado suficientemente sus efectos en la epilepsia ya establecida. En tal sentido, experimentos preliminares desarrollados en el laboratorio, empleando un modelo genético de epilepsia (el gerbil mongol), los autores han encontrado inhibición de las crisis audiogénicas agudas cuando la clonidina se administra 1 h antes del estímulo audiogénico (resultados en publicación), lo que puede sugerir, una acción anticonvulsivante además de la antiepiléptica señalada anteriormente.

CONCLUSIONES

Es necesario tener presente que la clonidina, por sus características

y propiedades farmacológicas, dista de ser un antiepiléptico ideal. No obstante, como fármaco que retarda el desarrollo del fenómeno de ignición, es de esperar que en tratamientos prolongados -bien administrándola sola o en combinación con otros antiepilépticos convencionales- impida o enlentezca el desarrollo progresivo de la epilepsia, o revierta a mediano plazo el proceso epileptogénico, elevando gradualmente el umbral para las crisis. Sin embargo, a pesar del amplio conocimiento que existe sobre su empleo en el control de la hipertensión arterial y otras afecciones, y de los antecedentes experimentales relacionados con sus efectos antiepilépticos, no existen reportes de que se haya explorado su acción en la epilepsia humana. A partir de los modelos experimentales empleados, no es posible extrapolar en qué tipo de crisis pudiera ser más efectiva en el humano, así como tampoco precisar el intervalo terapéutico para esta afección. Por tanto, se requieren nuevas investigaciones básicas y clínicas que permitan esclarecer estos aspectos, así como profundizar en el conocimiento de los efectos y mecanismos de acción de este fármaco en la epilepsia, con vistas a su potencial inclusión en el arsenal terapéutico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- Foldvary N., Wyllie E. Epilepsy. In: test book of Clinical Neurology. Getz C.G., Pappert E.J., W.B. Saunders Company-Philadelphia, 1059, 1999.
- Padró Ll., Rovira R., Ortega M.D. Avances en el tratamiento de la epilepsia: estado del mal epiléptico. *Rev. Neurol.*, 30, 873, 2000.
- Arroyo S. Evaluación de la epilepsia farmacoresistente. *Rev. Neurol.*, 30, 881, 2000.
- Salas-Puig J. Politerapia antiepiléptica racional. Interacciones medicamentosas y elección del tratamiento. *Rev. Neurol.*, 30, 886, 2000.
- Porter R.J. Substances under clinical development. In: Comprehensive epileptology. (Darn M., Gram L. ed.) Raven Press, New York; 871, 1990.
- Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech D.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, 25, 295, 1969.
- McIntyre D.C., Giugno L. Effect of clonidine on amigdala kindling in normal and 6-OHDA pretreated rats. *Exp. Neurol.*, 99, 96, 1988.
- Solis H., Arauz J. Modelos experimentales de epilepsia. En: Epilepsia: un enfoque multidisciplinario. Ed. Velasco A., Martínez de Muñoz, D., Rubio F., Donnadieu U. Ed. Trillas S.A.D. 2da. Ed. 74-97, 1989.
- Lewis J., Westerberg V., Corcoran M.E. Monoaminergic correlates of kindling. *Brain Res.*, 403, 205, 1987.
- Corcoran M.E., Febiger H.C. Potentiation of amigdala kindled and metrazol-induced seizures by 6-OHDA in rats. *Exp. Neurol.*, 45, 118, 1974.
- McIntyre D.C., Saari M., Pappas B.A. Potentiation of amigdala kindling in adult or infant rats by injection of 6-OHDA. *Exp. Neurol.*, 83, 527, 1979.
- Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 32, 281, 1972.
- Jobe P.C., Mishra P.K. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy prone rat. *Brain Res. Bull.*, 35, 493, 1994.
- Browning R.A., Lanker M.L., Faingold C.L. The injections of noradrenergic and GABAergic agonist into the inferior colliculus: effects on audiogenic seizure in genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsy Res.*, 4, 119, 1989.
- Dailey J.W., and Mishra P.K. Noradrenergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia*, 32, 168, 1991.
- Valtonen P., Haapalinna A., Halonen T. Effect of alpha-2-adrenergic drugs dexmedetomidine and atipamezole on extracellular aminoacid levels *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.*, 285, 239, 1995.
- Denizbasi A., Ozyazgan S. and Eskazan E. The effect of tizanidine on maximal electroshock seizures (MES) in mice. *Gen. Pharmacol.*, 32, 513, 1999.
- Bjorklund A., Nornes H., Gage F.H. Cell suspension grafts of noradrenergic locus coeruleus neurons in the hippocampus and spinal cord: reinnervation and transmitter turnover. *Neuroscience*, 18, 685, 1986.
- Bengzon J., Kokaia M., Brunden P., Lindvall O. Seizure suppression in kindling epilepsy by intrahippocampal locus coeruleus grafts: evidence for an alpha-2-adrenoceptor mediated mechanism. *Exp. Brain Res.*, 81, 433, 1990.
- Bengzon J., Kokkum Z., Lindvall O. Specific functions of grafted locus coeruleus neurons in the kindling model of epilepsy. *Exp. Neurol.*, 122, 143, 1993.
- Wu Q., Itakura T., Nakai M., Nakai K., Komai N. Suppression of seizure development after intracerebral autotransplantation of the superior cervical ganglion in a rapid kindling model of rats. *J. Neural Transplantation and Plasticity*, 3, 303, 1992.
- Sánchez N., Fernández M.D., Bu M., Díaz N., and Pérez-Saad H. Grafting of catecholaminergic cells in an experimental model of epilepsy. Congreso de Neurología y Neurocirugía, 1992.
- Kobinger W. Central alpha-adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 81, 39, 1978.

24. Hamilton C.A. The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol. Ther.*, **54**, 231, 1992.
25. Tibirica E., Feldman J., Mermet C., Gonon F., Bousquet P. An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**, 806, 1991.
26. Langer S.Z., Caverio I., Massingham R. Recent development in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, **2**, 372, 1980.
27. Martínez L., Flores I. Clonidina oral versus nifedipina oral en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. Tesis en opción de la Especialidad de 1er Grado, Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", 1991.
28. Moser M. Hipertensión sistólica aislada y la urgencia hipertensiva. En: *Corn's Current Therapy*. Philadelphia W.B. Saunders, 183-280, 1995.
29. Pérez M.D., Cordies L., Vázquez A., Hernández H. Tratamiento de la hipertensión arterial. *Acta Médica*, **7**, 185, 1997.
30. Bond W.S. Psychiatric indications for clonidine: the neuropharmacologic and clinical basis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **6**, 81, 1986.
31. Newcorn J.H., Schulz K., Harrison M. Alpha-2 adrenergic agonists, neurochemistry, efficacy and clinical guidelines of use in children. *Pediatr. Clin. North. Am.*, **45**, 1099, 1998.
32. Gold M.S., Redmond D.E., Kleber H.D. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet*, **2**, 599, 1978.
33. Glassman A.H., Stetner F., Walsh B.T., Raizman P.S., Fleiss J.L., Cooper T.B., Covey L.S. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine. Results of a double blind, randomized trial *JAMA*, **259**, 2863, 1988.
34. Flacke J.W., Bloor B.C., Flacke W.E., Wong P., Dazza S. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesia*, **67**, 11, 1987.
35. Hayashi Y., Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **71**, 108, 1993.
36. Nagaman M., Kelder M.E., Smith E.R. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **156**, 561, 1987.
37. Serrano-Dueñas M. Prueba farmacológica aguda con clonidina en el temblor de pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev. Neurol.*, **30**, 910, 2000.
38. Gellman R.L., Kallianos J.A., McNamara J.O. Alpha-2 receptors mediate an endogenous noradrenergic suppression of kindling development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**, 89, 1987.
39. Janumpalli S., Butler L.S., Mc Millan L.B., Limbird L.E., Mc Namara J.O. A point mutation (D79N) of the alpha 2A adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *J. Neurosci.*, **18**, 2004, 1998.
40. Kosterlitz H.W., Lydon R.J., Watt A.J. The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory alpha- and beta-receptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.*, **39**, 398, 1975.
41. Pérez-Saad H. Un modelo de abstinencia morfinica en ratas infantiles. Análisis farmacológico de algunos mecanismos. Tesis en opción del título de Doctor en Ciencias Médicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, 1980.
42. Pérez-Saad H., Urbá-Holmgren R., Holmgren B. Pharmacological analysis of acute morphine dependence in infant rats: close molecular relationship of head-shaking precipitated by opiate antagonists and cholinergic neurotransmission. *Arch. Med. Res.*, **27**, 139, 1996.
43. Turski L., Ikonomidou C., Tursky W.A., Bortolotto Z.A., Cavaleiro E.A. Review: Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: A novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse*, **3**, 154, 1989.
44. Shouse M.N., Siegel J.M. Potine regulation of REM sleep components in cats: Integrity of the pedunculo pontine (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res.*, **571**, 50, 1992.
45. Hobson J.A., McCarley R.W., Wyzinski P.W. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brain stem neural groups. *Science*, **89**, 55, 1975.
46. Siegel J.M. Brain stem mechanisms generating REM sleep in: Kryger M.H., Roth T. Dement WC ed. Principles and practice of sleep disorder medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.S. Saunders 125, 1994.
47. Pelletier M.R., Corcoran M.E. Intramygdaloid infusions of clonidine retard kindling. *Brain Res.*, **598**, 51, 1992.
48. Halonen T., Kotti T. Alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine protects against kainic acid-induced convulsions and neural damage. *Brain Res.*, **693**, 217, 1995.
49. Amabeok G.J. The involvement of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in imipramine-induced seizure in mice. *Experientia*, **19**, 859, 1993.
50. Marrosu F., Giayheddu M., Gessa G.L. Clonidine prevents corticotropin releasing factor-induced epileptogenic activity in rats. *Epilepsia*, **33**, 435, 1992.
51. Amabeoku G.J. Gamma-aminobutyric acid and glutamic acid receptors may mediate theophylline-induced seizures in mice. *Gen. Pharmacol.*, **32**, 365, 1999.
52. Gorter J.A. Neonatal clonidine treatment results in long-lasting changes in noradrenaline sensitivity and kindling epileptogenesis. *Brain Res.*, **535**, 62, 1990.
53. Yoshioka S., Mitani H., Maeda K., Takeo S., Matsuda K., Takayama S., Misukawa R and Kawahara R. Age-specific effects of noradrenergic alpha-2 agonist clonidine on the development of amygdaloid kindling in developing rats. *Dev. Brain Res.*, **119**, 283, 2000.
54. Shouse M.N., Langer J., Bier M. The alpha-2 adrenoceptor agonist clonidine suppresses seizure, whereas the alpha-2 adrenoceptor antagonist idazoxan promotes seizures; pontine microinfusion studies of amygdala kindled Kittens. *Brain Res.*, **731**, 203, 1996.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

I CONFERENCIA INTERNACIONAL AZUCARERA CUBANA. CENTROAZUCAR 2001

Del 8 al 9 de noviembre, Universidad Central de Las Villas.

TEMATICAS: *Tecnología azucarera. Maquinaria azucarera. Control azucarero. Energética azucarera. Diversificación. Agricultura cañera. Biotecnología de la caña de azúcar. Economía y organización de la producción azucarera. Automatización y NTIC. Universidad y agroindustria azucarera.*

CUOTA DE INSCRIPCIÓN: 250,00 USD. Se pagará en el momento de la acreditación en el evento.

COMITE ORGANIZADOR: Dr. Ing. Ángel M. Rubio González.

TELÉFONO: (53) (422) 81415. FAX: (53) (422) 81608. E-MAIL: arubio@uclv.etecsa.cu