

315011

UNIVERSIDAD SALESIANA 12

ESCUELA DE PSICOLOGIA
INCORPORADA A LA UNAM

**EL METODO DE ESTIMULACION ITERATIVA DEL SISTEMA
LIMBICO (KINDLING) COMO PROCEDIMIENTO DE
EVALUACION DE FARMACOS CON POSIBLE
ACCION ANTIEPILEPTICA**

292789

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
PRESENTA**

HECTOR MANUEL ROMO PARRA

**ASESOR:
LIC. MARIA ELIZABETH RAMIREZ LOPEZ**

MEXICO, D. F. 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Abuelos,
Padres,
Tutor,
Profesores,
Familiares,
Compañeros y
Amigos...
Gracias.

Este proyecto fue realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" y redactado en el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del I.P.N. (CINVESTAV), bajo la tutoría del Dr. Rafael Gutiérrez Aguilar.

**EL METODO DE ESTIMULACION ITERATIVA DEL SISTEMA LIMBICO
(KINDLING) COMO PROCEDIMIENTO DE EVALUACION DE FARMACOS CON
POSIBLE ACCION ANTIEPILEPTICA**

INDICE

TITULO.....	1
INDICE.....	2
CONTENIDO.....	3
CAPITULO 1: Epilepsia.....	5
CAPITULO 2: Epilepsia Experimental.....	24
CAPITULO 3: Kindling.....	40
CAPITULO 4: Anticomiciales.....	51
CAPITULO 5: TRABAJO EXPERIMENTAL	
Introduccion.....	58
Material y Método.....	60
Resultados.....	65
CAPITULO 6: Discusión.....	71
BIBLIOGRAFIA:.....	78

INTRODUCCION

El presente trabajo de tesis se centra en la epilepsia. A partir de un estudio experimental, se valida el modelo de epilepsia experimental llamado encendido (kindling) como procedimiento útil en la evaluación de fármacos anticonvulsivos.

Comienza por una revisión bibliográfica de los aspectos clínicos de la epilepsia y su clasificación. Se abordan al final del capítulo algunos aspectos epidemiológicos de la epilepsia (Capítulo I).

En el capítulo II se exponen los modelos experimentales de epilepsia actualmente en uso que han sido diseñados de tal manera que se asemejen en lo posible a las crisis epilépticas que presenta el hombre. Por medio de la experimentación con estos modelos se ha intentado comprender los procesos fisiopatológicos implicados en la enfermedad así como su importancia en la comprensión de la plasticidad y el funcionamiento "normal" del cerebro.

En el capítulo III se presenta una revisión bibliográfica sobre el modelo de epileptización llamado "kindling", palabra inglesa que significa encendido y que consiste en la estimulación iterativa del Sistema Nervioso Central, que culmina en la aparición de crisis convulsivas generalizadas.

El capítulo IV trata sobre el uso de algunos fármacos en el control de las crisis epilépticas, su clasificación y sus mecanismos de acción.

En el capítulo V se expone el trabajo experimental de esta tesis, el cual consiste en:

La determinación de la efectividad de un fármaco como posible antiepiléptico, mediante el uso del modelo experimental de epileptización denominado kindling en comparación con dos fármacos antiepilépticos de uso rutinario.

En el capítulo VI se realiza la discusión del trabajo de tesis.

CAPITULO 1

EPILEPSIA

Etimológicamente, la palabra epilepsia deriva de una proposición y de un verbo irregular griego *Epilam baneim*, que significa: ser sobrecogido bruscamente.

La liga Internacional contra la epilepsia y la Organización Mundial de la Salud (1973) definen a la epilepsia como "una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de la neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clinicas y paraclínicas" (Feria Velasco, 1989), Esta definición es la que se ha adoptado como punto de partida para enmarcar la realización de estudios sobre incidencia y prevalencia permitiendo el acercarse al conocimiento histórico natural de dicho padecimiento (Donadieu,1989). Otros autores añaden a la definición anterior las alteraciones en el estado de conciencia (Panchieri, 1982; Kaplan, 1990) y las descargas paroxísticas de cuerpos neuronales (Ey,1983) para referirse a las manifestaciones clínicas y paraclínicas.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Los datos más antiguos acerca de la epilepsia, se han encontrado en las tablas babilónicas. Este es un capítulo del texto médico Babilónico, compuesto de 40 tablas que datan alrededor del año

2000A.C. En estas tablas se encuentran grabados muchos y muy diferentes tipos de crisis convulsivas que son reconocidas actualmente. Hace énfasis en causas sobrenaturales por lo que cada tipo de crisis va asociado al nombre de algún espíritu o dios (usualmente demoniaco). Los tratamientos eran largos caracterizados por un proceso netamente espiritual. En el siglo V A.C. los griegos la consideraron una enfermedad sagrada. Sin embargo Hipócrates escribió: "Ella no me parece ni más sagrada, ni más divina que las otras, ella tiene la misma naturaleza que el resto de las otras enfermedades; y, por origen, las mismas causas que cada una de ellas. Los hombres le han atribuido una causa divina por ignorancia y por el asombro que les inspira, pues no se parece a las enfermedades ordinarias" (Rubio,1989). Asimismo, afirmó que la enfermedad tenía un correlato mental, y que no creía que las enfermedades fuesen establecidas por algún dios. Recomendaba tratamientos físicos y reposo si el padecimiento era muy grave o incurable. Así pues, Hipócrates fue el primero en considerar a la epilepsia como un desorden orgánico.

Las personas con este padecimiento eran vistas con desagrado, suspicacia y desentendimiento manteniéndolos como un estigma en anonimato. Este tipo de personas eran consideradas como casos perdidos y se les maltrataba físicamente. Actualmente la gente que padece de epilepsia continúa sufriendo de discriminación en la familia, el matrimonio, el empleo, ante la ley, en la educación y socialmente.

Algunas personas con este desorden han destacado notablemente: Julio Cesar, el Zar Pedro el Grande de Rusia, Papa Pío IX, los escritores Fedor Dostoievsky y Lord Byron.

Esquirol (1815) acuñó los términos Grand mal y Petit mal para referirse a dos tipos de epilepsia con manifestaciones diferentes, el primero caracterizado por convulsiones tónico clónicas generalizadas (Rubio,1989) . H. Jackson (1851) describió con meticulosidad el tipo de epilepsia que después se llamaría jacksoniana, en donde las convulsiones motoras se limitan a un grupo particular de músculos, al menos al comienzo del ataque (Maher, 1989). Jean Martin Charcot et al. (1931) hicieron observaciones clínicas sobre el diagnóstico diferencial de la histeria y la epilepsia (Donadieu, 1989).

A mediados del siglo XIX surgió la Neurología y el concepto de epilepsia se comenzó a aceptar como un trastorno cerebral, principalmente en Europa y Estados Unidos. Esto ayudó a disminuir el estigma asociado con el desorden. En 1857 se introdujo al mundo la primera droga antiepiléptica efectiva, el Bromo, el cual se usó en Europa y Estados Unidos hasta la segunda mitad de éste siglo (Woodbury,1990).

El primer hospital para paralíticos y epilépticos fué establecido en Inglaterra en el año de 1857. Por el mismo tiempo, con el establecimiento de colonias para epilépticos, (Alemania y Holanda entre otros) se comenzó a dar un trato más humanitario a estos pacientes. Estas colonias tuvieron la finalidad de ofrecer principalmente trabajo y cuidados a todas aquellas personas que padecieran la enfermedad.

En 1909 se fundó la Liga Internacional en contra de la Epilepsia, la cual actualmente cuenta con 60 representaciones en diferentes países del mundo, y que junto con otros organismos

internacionales regula los criterios de diagnóstico, tratamiento y clasificación de la enfermedad.

CRISIS CONVULSIVAS

Es importante establecer la diferencia entre Epilepsia y crisis epilépticas. Epilepsia se refiere al síndrome (compuesto de síntomas y signos), el cual puede estar caracterizado por crisis de tipo, duración, frecuencia e intensidad determinadas. Una crisis es una alteración fisiopatológica transitoria de la función cerebral causada por una descarga espontánea, excesiva y sincrónica de las neuronas (Kaplan, 1990). La epilepsia puede consistir de diversos tipos de crisis, pero una crisis no quiere decir epilepsia. Cualquier tipo de padecimiento cerebral puede desencadenar crisis, pero no todos los pacientes con un padecimiento cerebral adquirirán epilepsia. (OMS, 1998). Así pues, la presencia de crisis autosostenidas y recurrentes son un requisito para que el síndrome se considere como epilepsia.

Existen diversas clasificaciones de crisis convulsivas, dependiendo de la sintomatología presente en cada una. Aunque la gran mayoría coinciden con la siguiente:

Clasificación de crisis convulsivas generalizadas.(Stein,1983; Dreifuss y Liga Internacional contra la epilepsia,1989)

I.Generalizadas.

A. Primarias (foco no detectado)

1. Tónico-clónicas (gran mal)

2.Ausencias (pequeño mal)

3. Miscelánea

- a. Mioclónias
- b. Acinélicas
- c. Febriles

B. Secundarias (de un foco oculto)

II. Focales (parciales).

A. Elementales

1. Motoras

- a. Movimientos tónicos o clónicos simples
- b. Aberraciones posturales de ojos, cabeza y tronco
- c. Inhibidoras: afasia, parestia

2. Sensoriales

- a. Parestesia en cuerpo y extremidades
- b. Visión borrosa o crisis visuales
- c. Crisis auditivas
- d. Crisis gustativas, olfativas: generalmente desagradables

3. Vegetativas

- a. Sensaciones en cabeza o vísceras
- b. Alteraciones cardiovasculares

B.Complejas

1. Ilusiones, alucinaciones

2. Amnesias

3. Emocionales

4. Automatismos

I. CRISIS GENERALIZADAS.

Se tratan de crisis de brusco inicio e intempestivo fin. Se caracterizan por un compromiso global de las funciones psíquicas y motoras. Pueden ser de tres tipos: 1) Crisis Generalizadas convulsivas, que interesan de modo preferente determinados focos musculares, 2) Crisis generalizadas no convulsivas, aquellas en las cuales no se presenta ningún síntoma convulsivo y 3) Crisis unilaterales o de predominio unilateral.

1) Crisis generalizadas convulsivas:

Los dos tipos más comunes de crisis generalizadas son las crisis generalizadas tonico-clónicas (bilaterales y sin comienzo local), las crisis de ausencia y crisis clasificadas como de miscelánea.

a) Crisis tónicas.

Las crisis tónicas consisten en breves movimientos de extensión de los miembros. Este tipo de crisis se dá principalmente en los niños con síndrome de Lennox - Gastaut.

La pérdida de la conciencia es repentina y completa. El paciente cae de inmediato a tierra, y generalmente es raro que surja protección por parte del paciente por lo que se pueden producir lesiones graves al caer. Posteriormente, durante la inconciencia, se presenta contracción continua en toda la musculatura voluntaria. Esta fase tiene una duración aproximada de 10 a 20 segundos. A

su vez empieza a aparecer contracción de los músculos del torax y de la laringe, produciéndose un ruido, por la expulsión de aire, que es llamado "grito epiléptico". Otras características de este estado es la palidez en la cara, la cual tiende a volverse menos en tanto se contraen los músculos faciales ingurgitándose las venas superficiales. Hay dilatación de pupilas sin reacción a la luz, reflejo corneal ausente. Durante la contracción muscular es frecuente que la vejiga se vacíe, y en algunos casos el recto pierde tono, por lo que existe expulsión de heces fecales.

b) Crisis clónicas.

Las crisis clónicas consisten en movimientos clónicos (contracciones musculares intermitentes) repetidos de los músculos de los miembros y la cara, al principio rápidas y después con frecuencia cada vez menor. Si en esta fase la lengua queda entre los dientes durante un relajamiento, puede producirse una mordedura durante la siguiente contracción clónica. Cuando reaparece la respiración, la saliva que no podía deglutirse se combina con aire y aparece en forma de espuma, a veces teñida con sangre.

c) Crisis tónico clónicas generalizadas (gran mal).

Es el tipo de crisis más grave, como su nombre lo dice es la combinación de los dos subtipos anteriores. Empieza con una pérdida abrupta de la conciencia y una extremada rigidez corporal, asociada con el grito epiléptico producido por la aspiración forzosa del aire de los pulmones a través de las cuerdas vocales cerradas. Además se produce una dilatación de las pupilas, interrupción de la respiración y cianosis, incontinencia urinaria y fecal y mordeduras de la lengua. Se distinguen tres fases:

a) Primera fase o fase tónica.- El paciente presenta una contracción espástica de toda la musculatura esquelética, los músculos de la mímica están contraídos, existe un característico trismus (que es la causa de la mordedura de la lengua), los miembros superiores están en flexión y los inferiores en extensión. Esta fase dura aproximadamente de diez a veinte segundos.

b) Segunda fase o fase clónica.- Se dá en seguida de la anterior y está caracterizada por la aparición de contracciones rítmicas, inicialmente de pequeña amplitud y de notable frecuencia, más tarde de frecuencia menor y de mayor amplitud. Esta fase dura aproximadamente treinta segundos.

c) Tercera fase o periodo de estupor postictal (postcrítico).- En ésta generalmente regresa la respiración detenida en el curso de las primeras dos fases y en el que el paciente presenta un estado comatoso, del cual despierta progresivamente en alrededor de diez minutos. Tras esta etapa, el paciente puede despertarse y sentirse confuso y desorientado, el paciente presenta una amnesia completa para todo lo que le ha acontecido y se queja de cefalea, dolores generalizados, y una sensación de confusión.

Las crisis tónico-clónicas pueden tener lugar en pacientes de cualquier edad. Se pueden presentar como crisis generalizadas primarias sin comienzo focal o como crisis generalizadas secundarias que es iniciada por un foco de crisis en la corteza cerebral que se difunde para afectar a ambos hemisferios cerebrales y estructuras subcorticales. En la epilepsia generalizada primaria se pierde la conciencia al principio de la crisis, simultáneamente con el comienzo de los movimientos convulsivos generalizados.

d) Crisis de ausencia (pequeño mal).

Tienen lugar principalmente en los niños. El paciente se detiene de golpe en la acción que estaba haciendo, no responde a los estímulos externos y se muestra completamente dejado y "ausente"; tras de algunos segundos (5 a 20 s) el paciente reinicia su acción en el punto exacto en que le había interrumpido (Kaplan, 1990). Existe pérdida de la conciencia y no hay memoria del acontecimiento, tanto que el paciente logra reconstruirlo con base en las informaciones que otros le brindan; no obstante, en algunos casos puede haber actividad motora, a pesar de ser sin finalidad e incontrolada en otros. La pérdida de la conciencia puede no ser total. El niño suele tener la mirada en blanco, asociada con una desviación hacia arriba de los ojos, y leves movimientos bruscos de los ojos, parpados o extremidades.

El pequeño mal suele ser un trastorno de crisis bastante benigno, que a menudo se resuelve tras la adolescencia.

e) Miscelánea

Crisis cinéticas ó atónicas. Ambos tipos de crisis son breves, caracterizados por caídas súbitas y abruptas al suelo, brusca abolición de los miembros inferiores, sin pérdida de la conciencia. Se aprecian con frecuencia en los niños con el síndrome Lennox-Gastaut.

Espasmos infantiles. Consisten en episodios breves de flexión tónica del cuello y el cuerpo, girando los brazos hacia adelante y hacia afuera. Con menos frecuencia consisten en movimientos de extensión del cuerpo. Los episodios suelen durar de uno a cuatro segundos.

Mioclonías. Existen dos factores que determinan este subtipo crítico: el instante en el que se presenta y el sujeto que las experimenta. Siendo principalmente cuando se producen en músculos axiales y flexores a los que se les denomina masivas, y las que interesan en un miembro o un músculo

llamadas crisis focales. (Ajuriaguerra,1995). Este tipo de crisis generalizadas convulsivas se caracteriza por que tiene un inicio espontáneo, son breves y se agrupan dos o tres en menos de un segundo.

Febriles. Altas temperaturas, relacionadas o no con el cerebro, pueden producir convulsiones principalmente en niños vulnerables, cerca del 5% de estas crisis sobrevendrán en epilepsia.(OMS,2000)

Crisis Generalizadas Secundarias

En este tipo de crisis la manifestación inicial consiste en signos y síntomas asociados con el área del córtex en la que inicialmente se origina el foco de la crisis y va seguida por movimientos tónico clónicos generalizados.

2) Crisis generalizadas no convulsivas

Son algunas variedades de ausencia que no pertenecen al pequeño mal. A las ausencias epilépticas se les puede definir como "alteraciones de la conciencia de grado variable de duración muy breve (de 2 a 15 segundos) que comienzan y terminan de modo más o menos brusco" (Ajuriaguerra,1995)

Existe dentro de este grupo la ausencia simple o pura, que consiste en una pérdida de conciencia y el paro total de toda la actividad que se esté realizando en el momento de la crisis. Otro subtipo dentro de este grupo son aquellas crisis que presentan signos asociados y son las siguientes:

- a) *Ausencias mioclónicas*.- Relacionadas al pequeño mal en su fase mioclónica.

b) *Ausencias hipertónicas*. - Aumento de tono postural originando algunas veces desviaciones de cabeza y ojos, y donde se presenta a la vez: aumento de tono postural en un lado, ausencias retropulsivas y ausencias propulsivas.

c) *Ausencias tónicas*. - Contrarias a las hipertónicas, donde existe reducción del tono postural (hipotonía), y abatimiento de la cabeza y de los músculos de los miembros inferiores.

d) *Ausencias con automatismos*. - Pueden presentarse de manera simple o compleja, siendo las más comunes los palpamientos, frotamientos de las manos y movimientos labiolinguales.

e) *Ausencias con fenómenos vegetativos*. - En este tipo de crisis existe pérdida de conciencia casi instantánea a diferencia de las crisis parciales en las cuales la pérdida de conciencia inicial se puede prolongar por algunos minutos o definitivamente no presentarse. Generalmente este tipo de crisis de ausencia se acompañan de manifestaciones clínicas, tónicas, clónicas e incluso tónico-clónicas siendo la más común en niños el tipo clónico o hemiclónico.

El tipo clónico se caracteriza por tener una variabilidad enorme en sus sacudidas como su intensidad, localización y ritmo, variando de una crisis a otra y durante la misma, principalmente cambiando de lado corporal.

Las crisis unilaterales pueden ser seguidas, tras de su aparición, de una parálisis de Todd (paresia transitoria postcrítica) afectando el lado focal de convulsión, tardando días en desaparecer la parálisis. Con frecuencia existe una tendencia a durar y repetirse la crisis, presentándose como un estado de mal con alteración de la conciencia e hipertermia.

3) Crisis unilaterales o de predominio unilateral

Se caracterizan por presentar pérdida de conciencia inmediata, lo que no ocurre en las crisis parciales, pueden estar relacionadas con crisis tónicas, clónicas y tonico-clónicas (crisis hemi generalizadas). Las crisis son variables en intensidad, localización y ritmo, no solamente de una crisis a otra, sino incluso en el curso de la misma crisis, donde no es raro ver como cambian las clonias de lado y afectan la otra mitad del cuerpo.

II. CRISIS PARCIALES O FOCALES.

Son crisis de inicio y final súbito como las generalizadas; los síntomas de crisis dependen del lugar del foco de la crisis. Sobre la base de los síntomas las crisis parciales pueden ser divididas en dos grupos principales: 1) crisis parciales con síntomas elementales y 2) crisis parciales con síntomas complejos.

1) Crisis parciales con síntomas elementales (Crisis Focales Simples).

Son crisis sensoriales o motoras focales que a menudo no van asociadas a una pérdida de conciencia. Estas crisis pueden ser subdivididas en crisis motoras focales, crisis sensoriales focales, crisis autonómicas y crisis compuestas.

a) Crisis motoras focales.- Suelen originarse en el córtex frontal. Las crisis que se originan en la circunvolución precentral (la franja motora) se caracterizan por movimientos tonico-clónicos del lado opuesto del cuerpo. Estos movimientos pueden ocurrir en una parte de la cara, los miembros

de un lado o una parte del cuerpo o de forma progresiva, como la crisis jacksoniana, que tienen inicio brusco y final súbito. Se manifiestan con sacudidas clónicas a cargo de un distrito muscular las cuales pueden ampliarse a otros sectores corporales.

Un subtipo de crisis motora focal es la "crisis adversiva", que se origina en un foco del área premotora del lóbulo frontal, y se caracteriza por una desviación de la cara ojos y del cuerpo hacia el lado opuesto del foco de la crisis. El tercer tipo de crisis motora es la crisis postural, en la que se da una posturación tónica de una parte del cuerpo. (Kaplan, 1990)

b) Crisis sensoriales focales.- Generadas por cualquiera de las áreas sensoriales primarias del cerebro. Las crisis sensoriales se originan en la franja sensitiva o circunvolución poscentral del lóbulo parietal, y habitualmente consiste en una sensación de pinchazos u hormigueos de una parte del cuerpo, la cara o una extremidad, o con una marcha de síntomas similares a la crisis motora jacksoniana.

1.- Las crisis sensoriales visuales tienen lugar con una descarga de crisis en el lóbulo occipital y se caracterizan por alucinaciones visuales no formadas o sistematizadas, como luces o colores destellantes o por una pérdida de visión en el campo visual contralateral.

2.- Las crisis auditivas consisten en sensaciones de zumbidos, timbres o susurros: tienen lugar con un foco de crisis en el giro temporal superior.

3.- Crisis vertiginosas.- son poco comunes, pero probablemente derivan de un foco en el giro temporal superior.

c) crisis autonómicas.- Pueden ir acompañadas por síntomas autonómicos como cambios vasomotores, rubor, palidez, sensaciones epigástricas, náuseas y vómitos y cambios de la

motilidad gastrointestinal. Habitualmente, estos síntomas se advierten con crisis parciales complejas, y van asociados a una descarga en las regiones perinsulares o frontotemporales.

d) Crisis compuestas.- Consisten en una combinación de síntomas o signo con afectación de dos o más áreas motoras del córtex.

2) Crisis parciales con síntomas complejos (crisis parciales complejas).

Son más elaboradas con componentes conductuales, psíquicos y emocionales, y habitualmente con pérdida de conciencia. Son crisis focales que van asociadas a una alteración de la conciencia y, en su mayor parte, derivan del lóbulo temporal. Las crisis del lóbulo temporal son el tipo de crisis focal más común. Ocurren predominantemente en adultos, y representan del 50% a 55% (Kaplan, 1990) de las crisis que tienen lugar en la población adulta.

El paciente puede aparecer como estando completamente alerta y puede desempeñar unas pautas de conducta altamente complejas con mucha habilidad, y sumado a ésto, en algunos pacientes que presentan pruebas electroencefalográficas evidentes de disfunción del lóbulo temporal, se ha demostrado que sus pautas de conducta críticas tienen relación con recuerdos de un acontecimiento pasado significativo de su vida, tal como el caso frecuente de pacientes con sonambulismo disociativo (Kaplan,1990). Cuando existen signos positivos de disritmia del lóbulo temporal, debe considerarse, por lo menos en parte, resultado de una lesión cerebral.

Apartir de los síntomas predominantes, las crisis parciales complejas pueden ser subclasificadas como aquellas con:

- 1.- Alteración sólo de la conciencia, como la confusión transitoria.
- 2.-Síntomas cognitivos, como la sensación del déjà vu (o también llamado fenómeno de lo

ya visto), jamais vu (el paciente siente extrañeza ante algo conocido o experimentado) sensoriales adyacente, lesiones provocadas por cicatrices características .

FISIOLOGIA Y ETIOLOGIA

La epilepsia se origina en la sustancia gris del encéfalo y se generaliza a las neuronas de la corteza cerebral que son la base de la función integradora cerebral normal. Dichas neuronas cuando quedan restringidas a una porción de la corteza cerebral se habla de foco epileptógeno.

Si se extiende por mecanismos fisiológicos a áreas contiguas conectadas anatómicamente con el foco, la zona de la sustancia gris afectada puede ser considerablemente mayor, o bien abarcar áreas de proyección conectadas entre sí. Si el foco alcanza las áreas de integración subcorticales, puede producirse una descarga generalizada de toda la corteza cerebral y, por consiguiente, de las zonas conectadas con ella. (Martinez,1989)

Es importante hacer mención que la función cerebral depende tanto del suministro de glucosa y oxígeno como de los intercambios electrolíticos producidos en las membranas celulares de las neuronas cerebrales.(Feria,1989)

Cualquier patología que dañe a la corteza cerebral tiene como consecuencia, en la mayoría de las veces, un cuadro convulsivo cuyas características dependen de la magnitud y de la forma de la lesión, sin embargo las áreas más predispuestas son: lóbulo temporal, las regiones motoras y sensoriales adyacentes al surco central y aquellas lesiones provocadas por cicatrices como consecuencia de un infarto o contusiones cerebrales. A partir de estas características algunos autores

(Rubio,1989) deducen que las alucinaciones e ilusiones estan fundamentadas en estas alteraciones y disfunciones cerebrales.

Stein (1990) clasifica las causas más frecuentes de las convulsiones como:

- Factores metabólicos:

Hipoglucemia, Hipoxia, Hiponatremia, Alteraciones del equilibrio ácido-base, fallos orgánicos (renal, hepático), síndrome de abstinencia, intoxicación por medicamentos (minofilina,lidocaina).

- Lesiones corticales focales:

Infarto, contusión, tumor, absceso, meningitis, encefalitis.

- Congénitas (sean o no hereditarias):

Sufrimiento perinatal, alteraciones del desarrollo, degeneraciones, idiopáticas (gran mal, pequeño mal, convulsiones febriles).

Otros autores dan una clasificación de una manera ontogénica, debido a que aseguran que tanto el tipo de convulsión como la edad del enfermo proporcionan indicios importantes respecto al origen, como ejemplo de estas clasificaciones se puede mencionar la de Harrison (1989):

- Lactantes .- debidas a hipoxia, isquemia, trastornos metabólicos, lesiones congénitas e infecciones.

- Adolescentes y adultos jóvenes .- por traumatismos, supresión de drogas o alcohol, malformaciones arterio-venosas y neoplasias.

- Adultos de edad mayor.- por neoplasias, enfermedades cerebrovasculares, trastornos metabólicos etc.

Estos orígenes tienen repercusión directa sobre los neurotransmisores, que producen desbalanceo de estas sustancias químicas cerebrales (Stein,1990).

Traumatismos e infecciones intracraneales pueden generar epilepsia sin importar la edad, teniendo un porcentaje elevado en la incidencia en países en vías de desarrollo. Por ejemplo una de las causas más importantes en Latino América es la cisticercosis, en África el SIDA e infecciones relacionadas, malaria y meningitis, y en la India: SIDA, cisticercosis y tuberculosis. (OMS,2000)

Algunas formas de epilepsia, tal vez las que no están relacionadas con un retraso corto y súbito cerebral son producto de infecciones o traumas. Como siempre un número significativo de pacientes con lesiones cerebrales están en vías de desarrollar epilepsia.

PREVALENCIA E INCIDENCIA

No existe discriminación en cuanto a razas, clases sociales o regiones geográficas. Cualquiera puede presentar crisis, sin diferencia de sexo y edad. De hecho arriba del 5% (OMS,2000) de la población en el mundo puede presentar alguna crisis en la vida. Más, como siempre, el diagnóstico de la epilepsia se reserva exclusivamente cuando las crisis son repetitivas.

La prevalencia de una enfermedad es la proporción de la población que la padece en un determinado momento. El promedio de prevalencia de la epilepsia fundamentada en varios estudios alrededor del mundo es de aproximadamente 8 por 1 000 de la población en general. (OMS,2000)

La incidencia de una enfermedad es el número de nuevos casos que se presentan en un año.

Estudios en países desarrollados sugieren una incidencia anual de epilepsia de aproximadamente en 50 por 100,000 de la población en general. Y en países en vías de desarrollo es de 100 por 100,000 personas. (OMS,2000)

Las razones por las que el número de pacientes es mayor en países en vías de desarrollo son: el alto riesgo de infecciones agudas y crónicas cerebrales, complicaciones pre y postnatales, lesión cerebral y desnutrición.

MORTALIDAD

La epilepsia esta vinculada con un alto índice de mortalidad. Estas muertes estan vinculadas con:

- Padecimientos cerebrovasculares.
- Convulsiones en circunstancias peligrosas
- Estados epilépticos
- Suicidio
- Estados desconocidos

TRATAMIENTO

Estudios recientes en países en vías de desarrollo y en países desarrollados han mostrado que más del 70% de los casos recién diagnosticados, en niños y adultos con epilepsia, han tenido un tratamiento exitoso, es decir un completo control de las crisis por varios años, con drogas antiepilépticas. Después de 2 a 5 años de tratamiento con este tipo de fármacos el éxito se ve reflejado en el 70% de los niños y en el 60% de los adultos sin recaídas. (OMS,2000)

Arriba del 30% de los pacientes no responden a la farmacoterapia. Esta es una evidencia de que a lo largo de la historia de la enfermedad ha sido difícil el camino para controlarla. Las crisis parciales, específicamente aquellas relacionadas con daño cerebral son más difíciles de controlar que aquellas que son denominadas crisis generalizadas. (Kaplan,1990)

CAPITULO 2

EPILEPSIA EXPERIMENTAL

A lo largo de la historia del estudio de la epilepsia, se han podido describir y diferenciar cada uno de los cuadros de esta enfermedad.

Uno de los problemas principales a los que se han enfrentado los científicos avocados a este tema ha sido el de descubrir mecanismos especiales para generar crisis epilépticas que se asemejen al fenómeno clínico de las crisis epilépticas en el hombre (McIntyre y Racine, 1986; Rubio, 1991), con la finalidad de poder controlar experimentalmente el fenómeno epiléptico y lograr un estudio objetivo del mismo. Es por esto que se han creado, a partir de los descubrimientos neurológicos, diversos modelos de epilepsia experimental abarcando una gran variedad de crisis que van desde las crisis parciales o focales hasta las crisis tonico-clónicas generalizadas. Un avance de significativa importancia para el descubrimiento de estos modelos ha sido el conocimiento del papel de los neurotransmisores en el cerebro humano.

Muchos de los mecanismos experimentales de epileptización fueron descubiertos debido a la necesidad de la experimentación de nuevos fármacos con posible acción antiepiléptica junto con el incremento, tanto el número de técnicas de epileptización, como la dificultad y especialización de las mismas. Actualmente se cuenta con un gran número de modelos experimentales para producir

crisis.

Desde un principio, se intentó dar un orden para diferenciar cada uno de los estados epilépticos existentes y así poder ser estudiados con detalle. En 1830 se publicó, por primera vez, un breve libro sobre las complicaciones de las convulsiones y el tratamiento para éstas (O'Leary,1980). Los procedimientos para generar crisis epilépticas comenzaron mediante la privación cerebral de sangre en animales a lo que se interpretó como: que las crisis fueron producto de anemia cerebral (vgr. Kellie, 1824; Piorry, 1826), que existía un centro convulsivo en el cerebelo (vgr. Kussmaul y Tenner, 1857; Landois, 1867), y que la anemia cerebral era sólo uno de varios mecanismos relacionados en la génesis de la epilepsia en el humano.(vgr. Hill L, 1896).

Por otro lado, se realizaron estudios relacionados con la producción de epilepsia a partir del trauma en el cerebro y la médula espinal (vgr. Brown-Séquard, 1851). Cualquier lesión simple en la médula espinal causada, experimentalmente por punción, produce un daño tal que es capaz de generar crisis, lo que puede ser generalizado a otros nervios o el cerebro medio. Erróneamente, Brown-Séquard, concluyó que la epilepsia es debida a la pérdida de control del cerebro sobre los reflejos exitatorios de la médula."En su tiempo se creía que los conejos normales, generalmente, eran bastante suceptibles a las convulsiones" (O'Leary,1980). Pequeñas lesiones focales en el tallo cerebral dieron como respuesta la presencia de coma y crisis convulsivas generalizadas. (vgr. C. W. H. Nothnagel, 1868). La interpretación que se dió a este proceso es que las convulsiones son producidas por la estimulación de dos centros opuestos dependientes, uno vasomotor y otro convulsivo.

En lo correspondiente a la epileptización por productos químicos, el Absintio (que se obtiene del ajeno) fué el primero que se usó como epileptógeno (Oleary, 1980). Observaciones de el efecto, dieron la impresión de que la fase clónica de las crisis derivan de la corteza cerebral, por que la conversión de la fase clónica a la tónica siguió de inmediato a la remoción de la corteza.

Tras este descubrimiento se dió importancia a varios productos biológicos como posibles irritantes de la corteza cerebral al aplicarse de manera tópica, como la creatinina, pigmento biliar y la urea. (Oleary, 1980). Esta línea de investigación definió que las crisis provienen de la localización de la excitabilidad cortical.

A la fecha, se pueden encontrar variados metodos de epileptización experimental, con ventajas y desventajas diversas. A continuación se presentan los modelos de epilepsia experimental mas usados:

Epilepsia Experimental. *

A: Modelos de actividad epileptógena generalizada.

1. Modelos genéticos: gallina, ratón (ccpas DBA/2, tottering, etc.), ciertas ratas Wistar y Fisher, gerbil, perro beagle, mandril senegalés (Papio papio).
2. Crisis inducidas por estimulación eléctrica: electrochoque, kindling.
3. Modelos farmacológicos:

3.1 Agonistas de la excitación

- 3.1.1. Efectos directos: glutamato, aspartato, homocisteinato, NMDA, Kainato, etc.

3.1.2. Efectos combinados: pentilenetrazol, anticolinesterásicos, fluorotil, etc.

3.2 Agonistas de la inhibición

3.2.1. Efectos sobre el receptor GABAérgico: THIP, muscimol.

3.2.2. Efectos combinados: gamma-hidroxi-butilato.

3.3 Antagonistas de la inhibición GABAérgica

3.3.1. Bloqueadores de la síntesis: alilglicina, tiosemicarbazida, ácido 3-mercaptopropiónico, etc.

3.3.2. Bloqueadores del receptor: bicuculina, picrotoxina, penicilina, beta-carbolinas, barbitúricos, convulsivantes.

3.4 **Convulsivante metabólicos:** metionina sulfoximina, ácido monofluoroacético, deoxiglucosa.

3.5 **Inhalantes:** fluorotil, tolueno, benceno.

3.6 **Crisis inducidas por privación:** barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, bromuros, etc.

B. Modelos de actividad epileptógena localizada

1. Metales convulsivantes: cobalto, tungsteno, fierro, crema de aluminio, etc.

2. Congelación.

3. Estimulación eléctrica focal: kindling.

4. Fármacos: antagonistas del GABA (bicuculina, picrotoxina, penicilina, etc.), baclofen, ouabina, estriocina, kainato, toxina tetánica, estrógenos conjugados, acetilcarnitina, etc.

5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG)

C. Modelos de status epilépticos.

1. Electrochoque.

2. Administración sistemática de agonistas del glutamato: kainato, NMDA.
3. Administración sistemática de antagonistas del GABA y de la glicina: bicuculina, estriquina, etc.
4. Colinomiméticos: pilocarpina (+litio)
5. Síndrome de abstinencia al GABA (SAG).

Modelos in vitro.

1. Tejido epiléptico.
2. Estimulación eléctrica.
3. Manipulación del ambiente iónico:
 - 3.1. Alto potasio.
 - 3.2. Cero magnesio.
 - 3.3. Bajo calcio.
4. Aplicación de fármacos: bicuculina, picrotoxina, penicilina, 4-aminopiridina, etc.

* Tomado de Brailowsky y Otero 1991.

Los modelos básicos de epilepsia experimental se han usado para explorar y entender la actividad eléctrica del cerebro relacionada con la producción de las crisis. Además, este tipo de modelos tienen la característica de ser la manera más directa de la interpretación de la actividad epiléptica. (O'Leary, 1980). Las crisis experimentales, consisten en varios y diferentes elementos posturales y motores, siendo concebible que estos elementos dependen directamente del método de epileptización y de la localización del lugar de inducción de la crisis. (Della Paschoa, 1997)

La investigación de estos modelos y la búsqueda de nuevos, ha traído como consecuencia

grandes avances sobre el comportamiento cerebral y de nuevos y mejores métodos de tratamiento.

Es importante destacar que los modelos experimentales de epilepsia no solo enseñan sobre la patología y ayudan a desarrollar curas sino que tienen un valor altísimo para entender la plasticidad y el funcionamiento "normal" del cerebro.

Los modelos de epilepsia experimental, para su estudio, pueden ser clasificados en 4 rubros, dependiendo del tipo de crisis que evocan:

- 1) Modelos de crisis parciales simples agudas;
- 2) Modelos de crisis parciales simples crónicas;
- 3) Modelos de crisis parciales complejas,
- 4) Modelos de crisis tónico-clónicas generalizadas

A continuación se describen cada uno de ellos:

1) MODELOS DE CRISIS PARCIALES SIMPLES AGUDAS.

Estos modelos son similares a las descargas de crisis producidas por daño en la corteza causadas principalmente por abscesos, traumas o hematomas. Clínicamente este tipo de daño produce invariablemente convulsiones, teniendo un periodo previo de desarrollo de las mismas.

Convulsivantes tópicos.

a) Foco penicilínico: El método más popular para estudiar las crisis parciales simples (o focales) es el uso de convulsivantes tópicos. Se descubrió, al tratar de prevenir infecciones cerebrales durante

las intervenciones neuroquirúrgicas, que la penicilina, un antibiótico común, es un convulsivante de tipo tónico (Walker y Johnson, 1945)

Mediante dosis de baja molaridad administradas directamente sobre la corteza, pueden obtenerse espigas interictales por algunos minutos, las cuales se pueden cuantificar al registrarse en la misma zona de estimulación (Gloor et al, 1977; Gloor, 1982) Cuando se administra directamente sobre tejido cerebral, al cabo de 10 minutos se notan alteraciones conductuales tónicas y clónicas. (Fisher, 1989)

Este modelo es uno de los más importantes, que se han ocupado para responder a algunas preguntas relacionadas con el funcionamiento básico neuronal sobre la epilepsia.

b) Otros químicos convulsivantes focales: Existen otros tipos de fármacos que generan focos de crisis, dentro de los que se pueden mencionar: Bicuculina, Picrotoxina, Estrícina, colinérgicos y anticolinérgicos. Los tres primeros, al igual que la penicilina, son antagonistas de la acción del neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gammaminobutírico).

Estimulación eléctrica aguda.

Otro modelo de crisis parciales simples es el generado mediante la estimulación eléctrica del tejido cortical. Con electrodos esféricos bipolares de acero inoxidable depositados sobre corteza se generan crisis si se aplica una estimulación en tren con pulsos de hasta 10 ms a frecuencias altas. (Fisher, 1989)

Las crisis que se presentan con este método van desde una descarga tónica primaria hasta

crisis tónico clónicas.

Abstinencia al GABA.

Una interesante manera de generar crisis parciales epilépticas es mediante el modelo de abstinencia al GABA, que consiste en administrar GABA directamente sobre la corteza cerebral en dosis y periodos variables. Como ejemplo se puede mencionar los experimentos realizados en babuinos a los cuales se les administró el GABA durante 7 días (Braylowski S., 1987; Braylowski et al. 1994). Posterior a la inyección se les dejó de administrar el GABA y se realizaron registros electroencefalograficos, donde se mostraron espigas de alta frecuencia en la corteza acompañadas de automatismos y mioclonias ipsilaterales.

Rebanadas corticales de cerebro.

Rebanadas de corteza de rata, ratón, conejo o puerco de guinea pueden ser mantenidas vivas in vitro y ser expuestas a agentes convulsivantes químicos (Burton,1987;McCormick,1985) como modelo de crisis parciales agudas. Este modelo actualmente ha sido sustituido por el de rebanadas de hipocampo.

Desventajas de los modelos agudos.

Existen varias desventajas en común de estos modelos:

Primero, cada una de los químicos usados tienen efectos que pueden ser confundidos con el proceso de epileptización. Segundo, estos modelos son aparentemente intensos, varios grupos de células están implicados en el proceso de epileptización. Tercero, existe dificultad en la diferenciación entre

tejido sano y tejido enfermo. Cuarto, en algunos modelos es necesario el anestesiarse al animal, lo que puede incluir variables extrañas en el procedimiento. Quinto, la duración de las crisis varía desde minutos hasta horas por lo cual el registro se vuelve complejo.

2) MODELOS DE CRISIS PARCIALES SIMPLES CRÓNICAS.

Metales implantados corticalmente.

a) Hidróxido de aluminio. El mejor validado y más realista modelo de epilepsia es el uso de la implantación de metales en el cerebro, para generar un estado de espontaneidad con crisis parciales recurrentes.

El prototipo de estos modelos es el del gel de hidróxido de aluminio (Kopeloff & Ward, 1942).

Pacella (1942) describió la presencia de focos crónicos epilépticos en la corteza mediante la aplicación tópica del gel de hidróxido de aluminio (O'leary, 1980). La crema de aluminio se administró, en un principio, en la corteza precentral de monos (Kopeloff, 1942), mediante un disco fibroso. El cual, posterior a su esterilización, se implantó por debajo de la duramadre (Purpura, 1982)

La preparación de este compuesto en concentración del 4 % y administrada a monos y gatos (Ward, 1945) directamente sobre la corteza mostró resultados similares entre las dos especies. Se presentaron crisis generalizadas espontáneas y recurrentes después de uno dos meses después de la inyección persistiendo a lo largo de varios años. (Fisher, 1989)

Las crisis obtenidas mediante este modelo de epilepsia experimental son similares a las crisis

parciales humanas por las sacudidas rítmicas del extremo contralateral de la lesión del compuesto y, a su vez, produce ocasionalmente crisis tónico clónicas secundarias.

b) Otros metales: El cobalto, tungsteno, y zinc, son implantados corticalmente produciendo crisis agudas recurrentes en diferentes animales. Pero ninguno de estos modelos han sido tan documentados como la crema de alumina administrada en monos.

Respecto al cobalto, Dow et al (Purpura, 1982), observó que en la rata, se presentan movimientos clónicos contralaterales a las 3 semanas después de la implantación del metal.

En la administración del tungsteno, no se observaron modificaciones conductuales, relacionadas con la lesión en un lapso inicial de tiempo promedio de 2 ½ horas después de la inyección (Purpura, 1982), pero pasando las 12 hrs se presentaron crisis agudas llegando, en algunos casos, hasta la muerte del animal.

El hierro en su forma de fierro o sulfato de férrico, induce crisis recurrentes cuando es administrado en la corteza mamilar (Lange, 1980). Este fenómeno probablemente sustenta los mecanismos postraumáticos de la epilepsia (Fisher, 1989).

Los modelos de aplicación de metales son representativos de crisis parciales simples, pero con la desventaja de que su preparación es extremadamente laboriosa y cara. Además de que los compuestos que son administrados en el tejido pueden presentar efectos que no pertenecen al cuadro clínico de la epilepsia propiamente.

Daño criogénico

Uno de los modelos que no necesitan de la inyección de algún tipo de droga externa,

directamente en el tejido cerebral, es el daño criogénico o de congelamiento para producir crisis parciales simples. Lesiones producidos por etilclorhidro o por nitrógeno líquido, dan como consecuencia fenómenos epilépticos desde las pocas horas de producida la lesión persistiendo por varios días. Generalmente las lesiones son acompañadas de edema cerebral. (Loiseau,1987)

Inyección de anticuerpos.

Karpian et al. (Karpian,1976) produjo crisis al inyectar anticuerpos contra gangliósidos cerebrales, directamente en la corteza cerebral. Después de una segunda aplicación, a las 24 h.. comenzaron a aparecen espigas focales en la region de la inyección, haciéndose más complejas conforme se incrementaron las inyecciones.

Este modelo, debido a la falta de caracterización de algunos anticuerpos, es poco conveniente; pero permite acercarse al estudio de las lesiones provocadas por un mediador inmunológico.

Sistema focal de Epileptogénesis.

Este es un modelo en el cual se combina las crisis focales y generalizadas (Remler y cols.,1986). Las ratas reciben radiación, 3 a 6 meses después, cuando la barrera hematoencefálica es desbaratada, se inyecta bicuculina (2mg/kg). Se produce un foco epiléptico con recurrentes espigas electroencefalográficas, además de crisis parciales, permaneciéndo por varias semanas. Este tipo de espigas pueden ser abatidas por la fenitoina, pentobarbital, clordiazepóxido o ácido valpróico. (Remler y cols,1986)

3) MODELOS DE CRISIS COMPLEJAS PARCIALES.

Las crisis parciales complejas, usualmente se localizan en el sistema límbico incluyendo amígdala, hipocampo, corteza temporal y estructuras extratemporales. Es difícil establecer una diferencia entre modelos de crisis simples parciales y crisis complejas parciales, debido a que estas diferencias están determinadas por las regiones estimuladas y los métodos para producir las crisis.

Acido Kainico (Kainato de Sodio)

Este es análogo al neurotransmisor excitatorio conocido bajo el nombre de glutamato. El interés primario de su uso en la generación de crisis experimentales es el de su habilidad para producir lesiones relativamente selectivas en los cuerpos celulares en el cerebro, por un tiempo limitado. (Fisher, 1989)

Por estudios previos en ratas y gatos se ha determinado que el Acido Kainico (KA) tiene un efecto tóxico prominente en el hipocampo cuando es inyectado directamente (Fisher, 1989). En dosis menores que las que se requieren para producir daño celular, el KA puede producir o inducir crisis en el hipocampo.

Ratas sometidas a dosis de 4 mg/kg i.v. o 0.8 a 2.0 μ g intrahipocampal, mostrará periodos de actividad incrementada, movimientos de masticación, actividad motora compleja y en algunos casos desde extensiones de las extremidades hasta crisis tónico-clónicas generalizadas. A diferencia de la vía intraperitoneal, en la cual con una dosis igual a 10 mg/kg se produce un proceso de crisis

que van desde movimientos simples, como guiño, hasta crisis convulsivas generalizadas. Electroencefalográficamente se ha mostrado mayor actividad en espigas en el sistema límbico que en otras regiones(Nadler,1981).

EL Acido Káinico es un modelo de epilepsia que produce daño agudo desde varias horas hasta días.

Toxina Tetánica

Es un modelo de crisis parciales recurrentes que se produce por la inyección directa de la toxina tetánica en la amígdala o hipocampo. Esta toxina es producida por la bacteria *Clostridium tetani*.

Se tienen datos de que una inyección en el hipocampo de ratón, por 3 a 6 veces, produce efectos localmente (Mellanby,1977). Las crisis hacen su aparición aproximadamente al día siguiente de la inyección y se vuelven más crónicas y recurrentes al cabo de varias semanas. La conducta típica en el ratón que ha sido sometido a este tipo de epilepsia experimental consiste en: incremento de actividad motora, seguido de mioclonias de los miembros anteriores y en algunos casos crisis convulsivas generalizadas. (Mellanby,1984)

KINDLING.

El kindling (encendimiento) es un fenómeno producto de la estimulación eléctrica repetida de regiones cerebrales, dando como consecuencia el incremento en la actividad eléctrica cerebral. Es un modelo que genera cambios plásticos en la excitabilidad cerebral, que participan, no solo en

la epileptogénesis sino además en procesos como el aprendizaje y la memoria.(Goddard,1975)

El procedimiento es muy simple, se implanta estereotáxicamente al animal un electrodo, y tras un periodo postquirúrgico, se procede a estimular tras intervalos interestimulos predeterminados (vgr. diariamente). Al cabo de varias estimulaciones se hacen presentes las Crisis Convulsivas Generalizadas. Este procedimiento, conocido como Kindling eléctrico, es un modelo validado como productor de crisis focales y crisis convulsivas generalizadas. (Honack, 1992; Mace, 1987)

Respecto a este procedimiento de epileptización se hace mención en un capítulo posterior

Otro tipo de kindling es el producido por la estimulación química repetida de regiones cerebrales. Como ejemplo de éste se puede mencionar al PTZ (Pentileno-tetrazol) que es un derivado del tetrazol que produce convulsiones en ratón, rata, gato y primates cuando se administra por vía parenteral. Inicialmente genera mioclonías de las extremidades anteriores para posteriormente presentar crisis tónico clónicas generalizadas. Las dosis a ocupar van desde los 50 hasta los 75 mg/kg en ratones y ratas para generar crisis únicas y aproximadamente 10mg/kg diarios para epileptogénesis.

MODELOS GENÉTICOS.

No existe un modelo exacto (Fisher,1989) para generar crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal) del tipo recurrente pero se han modificado algunos que producen crisis parciales. Mediante la investigación se han encontrado elementos genéticos relacionados con la aparición de

crisis convulsivas del tipo de "gran mal". (Fisher,1989) Algunos de los modelos genéticos para producir este tipo de crisis son los siguientes:

1) *Ratón Tottering*. Es uno de los primeros modelos genéticos que se estudiaron por que este tipo de animal presenta la característica de tener ataxia hereditaria (Fisher, 1989). Generalmente comienzan las crisis a las cuatro semanas de nacidos, empezando con espasmos bilaterales los cuales se van generalizando hasta terminar en de sacudidas unilaterales.

2) *Cepas de ratón DBA/2J y SJL/J*. Dos tipos diferentes de cepas, creadas por ingeniería genética, se caracterizan por presentar crisis convulsivas mediante la estimulación auditiva. El procedimiento consiste en administrar un estímulo auditivo de alta intensidad, que genera crisis a las 2 a 4 semanas de edad, a las 8 semanas de edad cuando el ratón está libre de crisis producto del estímulo auditivo, muestra un bajo umbral a crisis inducidas por MES (electroshock máximo) o aminoácidos máximos (Seyfried,1985).

3) *Mandrill Senegalés*. Se descubre (Killiam y cols, 1966) que este mandril, mejor conocido como *papio papio*, puede responder con crisis tónico clónicas generalizadas, ante la presencia de estimulación intermitente de luz con frecuencias elevadas.

Dentro de las respuestas conductuales producto de esta estimulación se encuentran, parpadeo, movimiento de cabeza y cuerpo, espasmos tónicos y por último convulsiones tónico clónicas. Raramente los animales presentan crisis espontáneas.

4) Ratas *GEPR-9* y *GEPR-3* (*Genetically Epilepsy-Prone Rats*)

Mediante la estimulación auditiva, hipertérmica, eléctrica o química estas cepas tienen la característica de, tras correr libremente, caer a tierra y presentar sacudidas clónicas. (Jobe, 1986)

MES Maximal Electroshock.

Su procedimiento consiste en aplicar electrodos en los oídos o en las córneas del animal y se aplica por breve periodo de tiempo una corriente alterna o interrumpida.. La estimulación típica es alrededor de los 50 mA en ratón y 150mA en ratas, y 60 Hz por dos segundos vía intracorneal. Las crisis que se producen se caracterizan por un periodo extensor tónico de breve duración seguido de breves convulsiones clónicas.

De esta manera la investigación en modelos de epilepsia experimental se ha desarrollado de manera creciente y rápida. Año tras año se actualizan los conocimientos a cerca de este padecimiento y con ello la modificación de técnicas para generar los diferentes tipos de crisis y poder, así, llegar al entendimiento de los mecanismos vinculados con la generación de la Epilepsia.

CAPITULO 3

KINDLING

El modelo de Kindling fué descrito originalmente por Goddard, Mc Intyre y Leech (1969) teniendo como propósito de generar en la rata, cambios cerebrales que produjeran crisis convulsivas y a partir de éstas, la evaluación de fármacos antiepilépticos y las propiedades de éstos como anticonvulsivantes. Además caracterizaron a este fenómeno, como un modelo de epilepsia. aprendizaje y memoria. A este método de epilepsia experimental se le considera como uno de los modelos de epilepsia focal crónica, mejor controlados. (Goddard, 1969)

La estimulación repetida, eléctrica o química, de diversas estructuras del sistema límbico produce un incremento progresivo de su excitabilidad, que se propaga a otras regiones del sistema nervioso central hasta culminar en crisis convulsivas generalizadas (CCG). A este fenómeno se le llama "Kindling" (Goddard y col., 1969) palabra inglesa que se podría traducir como "encendido". Este incremento progresivo de la excitabilidad neuronal es reflejo progresivo de la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria y de cambios de las propiedades intrínsecas de las neuronas. Estos fenómenos representan lo que se conoce como plasticidad neuronal.

Este procedimiento genera cambios electroencefalográficos y conductuales que pueden evaluarse por medio de fases o estadios de acuerdo a su severidad. En términos generales, las estimulación subcortical en la rata produce un guiño del ojo ipsilateral seguido de contracción de músculos de la cara y el cuello, posteriormente se generaliza a los miembros anteriores y posteriores, y por último se presenta pérdida del equilibrio y caída a tierra.

Lo anterior ha sido resumido dándole un orden por fases como sigue: (Racine ,1972)

Estadio I. Guiño del ojo ipsolateral.

Estadio II. Guiño bilateral y movimientos faciales (masticación).

Estadio III. Movimientos de cabeza y faciales, sacudidas del perro mojado (WDS:Wet dog Shakes) y mioclonias de miembros anteriores.

Estadio IV. Mioclonias de los miembros anteriores alargadas y posición de canguro.

Estadio V. Levantamientos repetidos sobre las patas traseras y caída a suelo (CCG).

CARACTERISTICAS FILOGENETICAS

El Efecto Kindling ha sido observado en ranas, ratones, ratas, conejos, gatos, monos y babuinos y se han encontrado diferencias, entre especies, tanto en el número de estimulaciones para obtener crisis, como en la severidad y representación conductual de las mismas.

El número de estimulaciones para obtener una crisis convulsiva generalizada varía de acuerdo a la especie y es menor en las especies menos evolucionadas (Wada,1978) como lo muestra la tabla siguiente:

ESPECIES	DIAS
ESTIMULACION AMIGDALINA	
Rata	8-12
Gato	20-30
Babuino	16-70
Mono	150-200
ESTIMULACION NEOCORTICAL ANTERIOR	
Rata	35-40
Gato	60-70
Babuino	300

*Joy, 1985

Se tienen datos de que la conducta durante la convulsión varía con la especie; los gatos y monos muestran convulsiones más severas que las de la rata (Mc Intyre, 1986; Racine, 1972).

REGIONES DE ESTIMULACION

Goddard (1969) describió que la región de estimulación no puede ser escogida indistintamente ya que el efecto kindling producido en cada especie será diferente, lo que da la característica al fenómeno de un control sistemático de la estimulación.

También se pueden encontrar diferencias en cuanto al número de estímulos diarios para

generarse el Kindling. Racine (1978) estableció las áreas más susceptibles para la obtención del kindling como: corteza piriforme, amígdala e hipocampo. Además hay zonas cerebrales que necesitan más estimulaciones diarias para obtener una Crisis Convulsiva Generalizada como lo muestra la tabla siguiente:

NUMERO DE ESTIMULOS DIARIOS POR REGIONES EN RATAS*

REGION	NUMERO DE ESTIMULOS
AMIGDALA	15
GLOBUS PALLIDUS	22
CORTEZA PIRIFORME	24
AREA OLFATORIA	29
ZONA LIMBICA ANTERIOR	29
CORTEZA ENTORINAL	37
BULBO OLFATORIO	44
AREA SEPTAL	55
AREA PREOPTICA	63
PUTAMEN CAUDADO	74
HIPOCAMPO	77

* Goddard 1969

A partir de los estudios llevados a cabo con estimulación eléctrica y química se han indicado diferencias en las respuestas, de acuerdo a las áreas estimuladas. El kindling puede ser establecido en diferentes áreas del sistema límbico pero el área que se ocupa con mayor frecuencia, debido a el bajo número de estimulaciones diarias, es la amígdala. (Goddard, 1978)

KINDLING COMO PRODUCTO DE DAÑO EN TEJIDO

Se han propuesto diferentes hipótesis referentes a, si el fenómeno del kindling es producto de daño en el tejido cerebral causado por la implantación del electrodo.(McIntyre y Leech, 1969) Más es importante señalar que el efecto del Kindling es el resultado de activación neuronal y no de daño en el tejido, edema, gliosis u otros procesos biológicos dependientes y causados por la implantación del electrodo (Goddard,1978).

Han habido diferentes experimentos fundamentados en la hipótesis de si el fenómeno es producto de la estimulación diaria o de daño en el tejido de la zona implantada (Fisher,1989). Goddard, McYntyre y Leech (1969), sometieron a estudio a dos grupos, uno experimental caracterizado por el proceso de estimulación diaria; y otro control, sin estimulación eléctrica. A los dos grupos se les implantó estereotáxicamente un electrodo bipolar en amígdala izquierda. Posteriormente se examinó el tejido y no se encontraron diferencias entre los animales que recibieron la estimulación y los que no la recibieron. (Goddard, McYntyre y Leech,1969; Racine 1978) . Goddard y Douglas (1975) analizaron el tejido amigdalino estimulado mediante técnicas de microscopía electrónica, sin encontrar indicios de efectos degenerativos (Goddard y Douglas,1975; Mace, 1987).

Además es sabido que se necesita de la estimulación eléctrica para provocar el Kindling (Goddard,1969); el daño en el tejido producto de la implantación del electrodo , per se no produce ningún tipo de crisis. Goddard (1969), produjo lesiones en el tejido donde debería de pasar el

electrodo al dirigirse a la amígdala sin obtener indicios de crisis.(Racine 1978)

Goddard y cols, (1969) y Racine y cols. (1978) también determinaron que el tipo de material con el que se elaboran los electrodos (acero inoxidable, nicromo, iridio platinado, constantino y tungsteno) no tiene efecto alguno sobre el proceso de kindling.

RE-KINDLING

Los cambios neurológicos producidos por este tipo de alteraciones son permanentes, es decir, que si el tratamiento de estimulación se interrumpe el sistema nervioso no retorna a como fué antes del tratamiento. Esto puede ser comprobado cuando el animal, una vez que presenta Crisis Convulsivas Generalizadas (CCG), se deja de estimular por varios meses y posteriormente se somete al estímulo inicial, inmediatamente responderá con CCG (Mc Intyre y Racine, 1986); o en su defecto, ante la presentación de un número menor de estimulaciones se generaran crisis convulsivas generalizadas (Goddard, 1969). Además se ha reportado la situación de que en algunos casos, después de algun tiempo (4 a 5 meses), las crisis pueden aparecer de manera espontánea (Wada, Osawa y Mizoguchi, 1976; Goddard, 1978). Fenómeno muy similar al producido por la inyección de Kainato de Sodio.

Un fenómeno característico del kindling eléctrico es el de transferencia, el cual consiste en facilitar la producción de actividad epiléptica de una zona a través de la estimulación eléctrica de otra. Este fenómeno tiene aplicaciones muy prácticas ya que si se desea estudiar alguna región en

especial del cerebro, puede estimularse otras regiones, y mantener a la región de estudio sin daño en el tejido.

Otros estudios han demostrado efectos de retraso en el tratamiento de kindling sin reportarse efectos regresivos del fenómeno. Goddard (1969) y Racine (1969) mostraron estos efectos retrasados, al estimular repetidamente por 3 meses, con incrementos pequeños. Ante esta repetición el animal necesitó sólo una estimulación para mostrar la máxima respuesta y en raras ocasiones se necesitó de dos a tres estimulaciones. Lo anterior comparado con la media =12 estimulaciones necesarias para establecer el fenómeno de Kindling en amígdala en rata (Racine,1979). Resultados similares fueron reportados en gatos (Wada; Sato, 1974) y en monos (Goddard, McYntyre y Leech, 1969).

KINDLING COMO PROCESO APRENDIDO.

Se ha sugerido la hipótesis de que el fenómeno está relacionado con un proceso de aprendizaje con la posibilidad de que mecanismos asociados sean activados en el establecimiento del Kindling (Racine, 1979) o con procesos de condicionamiento de estímulos. Goddard probó esta hipótesis con tres grupos de ratas sometidos a tres diferentes frecuencias de estimulación (25, 60 y 150 Hz), posteriormente se les administró los estímulos a frecuencias desde 10 a 300 Hz. Encontró la máxima sensibilidad a 60 Hz. Comprobó de esta manera que el fenómeno no puede ser condicionado, en cuanto a crisis se refiere, por que la sensibilidad del estímulo varía dependiendo de la frecuencia de estimulación (Goddard,1978).

CARACTERISTICAS DEL ESTIMULO.

El tipo de estímulo es determinante para el desarrollo del Kindling. Generalmente se administra un tren de pulsos de 1 segundo de duración, constituidos por pulsos bifásicos a una frecuencia de 60 Hz. Sin embargo estímulos mayores en frecuencia, también pueden producir el fenómeno (i.e.150 Hz). En contraste estímulos menores (10 Hz o menos) con duración de un segundo no son suficientes para su propagación (Goddard y cols. 1969). Varias semanas de estimulación baja no facilitan significativamente el kindling como con estimulaciones altas (Racine 1969).

Respecto a la duración del estímulo se ha encontrado (Caín y Corcoran, 1981) que estímulos de larga duración (60seg.) a intensidades bajas (menores a 0.875 Hz) son capaces de generar el fenómeno kindling, con la característica de que se requieren un menor número de estímulos.

Otro factor importante de destacar es el espacio de tiempo comprendido entre estimulaciones. Goddard et al (1969), examinó los efectos de la estimulación amigdalina, variando los intervalos entre estimulaciones (Goddard,1969). Encontró que se necesitan el mismo número de estimulaciones para obtener el kindling en periodos espaciados a 24 hrs y 7 días. Cuando el tiempo entre estimulaciones se reduce a 12 hrs o menos, se requerirán más de estas para obtener crisis en ratas, y las estimulaciones aplicadas en tiempos menores a 20 minutos producirán un incremento en el número de estimulaciones necesarias para que el fenómeno de Kindling se establezca. Lo que hace pensar en que existe un tipo de habituación de la rata al estímulo. En la misma línea se realizaron

experimentos con intervalos interestimulación de 3 minutos, 15 minutos, 1 hr, 2 hrs y 24 hrs. (Racine, 1973), en éstos se encontró que los intervalos correspondientes entre 1 y 2 hrs fueron los mínimos intervalos para obtener el fenómeno del kindling amigdalino. Intervalos de 30 y 15 minutos requieren de el aumento del número de estimulaciones para obtener crisis (Racine , 1978)

EL MODELO DE KINDLING COMO METODO PARA EVALUAR FARMACOS

Una de las aplicaciones del procedimiento de estimulación iterativa del sistema límbico es la evaluación de fármacos con posible acción antiepiléptica, tanto en la adquisición del evento del Kindling como en la supresión de crisis convulsivas generalizadas (Peterson,1982; Albertson,1983)

Racine (1978) y Wada (1977) establecieron algunas de las dificultades del Kindling Amigdalino (KAS) en la evaluación de fármacos antiepilépticos, a saber: la variación entre especies, dosis, estimulación amigdalina y las técnicas de administración de las drogas. Albertson (1980), intentó controlar las diferentes variables implicadas en el manejo del KAS como procedimiento de evaluación farmacológica, para comprobar la hipótesis de que lo encontrado por Racine y Wada no es determinante cuando: un antiepiléptico es efectivo, se usan dosis adecuadas y se sigue un protocolo completamente estandarizado. Se asegura que el KAS es un modelo efectivo para la evaluación de componentes anticonvulsivantes (Albertson,1983).

Otras características que deben de tomarse en cuenta para utilizar el kindling amigdalino como procedimiento de evaluación de drogas con posible acción antiepiléptica son (Stark, Peterson

y Albertson, 1990): el lugar de implantación del electrodo, los parámetros y el número de estimulaciones diarias; la dosis y solubilidad de los fármacos; y la vía de administración. Todos estos factores requieren de un control riguroso, para evitar confusión entre el efecto de cierto fármaco y situaciones no controladas.

Merrit y Putnam (1937) demostraron por primera vez la efectividad de fármacos antiepilépticos en la supresión de crisis mediante el uso experimental de animales en laboratorio. Desde este momento todas las especies de animales de laboratorio han sido sometidos a las más variadas formas de epileptización, químicas, eléctricas, sensoriales, etc. Todo con la finalidad de crear un fenómeno lo más similar a la epilepsia humana para su estudio y control (Woodbury, 1983). Pero desgraciadamente, en la actualidad, existen muchos y muy variados tipos de epilepsia, por lo que la reproducción exacta en laboratorio se vuelve cada vez más compleja.

VENTAJAS DEL KINDLING

Existen muchas y muy variadas ventajas de este modelo de epilepsia experimental, por lo que a continuación se resumen las siguientes:

- No se presenta ningún tipo de contaminación por sustancias extrañas (Wada, 1991) ya que el único agente que pudiera afectar es el electrodo. Aunque existen datos (Goddard, 1978), como se mencionó anteriormente, de que la permanencia de éste no tiene ningún efecto sobre los cambios fisiológicos producidos por el estímulo eléctrico.

- El kindling es un procedimiento irreversible.
- Se pueden presentar crisis de manera espontánea tras varios meses de estimulación diaria (4-5 meses).
- El efecto del Kindling es el resultado de activación neuronal y no de daño en el tejido, edema, gliosis u otros procesos biológicos dependientes y causados por la implantación del electrodo (Goddard,1978).
- El sitio de estimulación puede ser escogido a conveniencia dependiendo de las regiones a estudiar.
- Posee un manejo experimental controlado tanto en la intensidad del estímulo como en la presentación del mismo.
- Su evaluación, en estadios, es confiable debido a que siempre se presentan los mismo patrones conductuales.
- Entre estimulaciones el animal aparenta normalidad, lo que se puede comprobar a través de la observación casual (Goddard, 1978).
- La supervivencia del animal es una condición propia para la experimentación. Debido a que los experimentos se realizan in vivo.
- La permanencia del electrodo, permite la estimulación de la misma zona del encéfalo en cada experimento.
- Permite evaluar la solubilidad de las drogas así como determinar la dosis adecuada para la inhibición de crisis.
- Permite determinar la vía de administración más adecuada para cada fármaco.
- Es objetivo y reproducible.

CAPITULO 4

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

GENERALIDADES.

Los fármacos antiepilépticos tienen la característica de ser depresores del sistema nervioso central con cierta selectividad, es decir, que producen un efecto de inhibición de las crisis epilépticas. Aunque presentan algunas reacciones secundarias, es un logro el que se pueda inhibir en un 80 por 100 las crisis epilépticas (Schachter, 1997).

Sir Charles Lockoc (1857) utilizó por primera vez, el bromo como droga antiepiléptica. Posteriormente, con la aparición del Fenobrital en 1912, se comenzó a abandonar el uso de los bromuros, ya que este medicamento producía menos reacciones secundarias y además poseía la capacidad de elevar el umbral convulsivo del epiléptico. (Porter, 1984)

Merrit y Putnam (1937), mediante las técnicas de crisis por electroshock máximo (MES) e inyección subcutánea de Pentilentetrazol (Metrazol), introdujeron al proceso de tratamiento anticonvulsivo a la Difenilhidantoína sódica (Dilantina). En estos experimentos se sometió a los animales experimentales a premedicación con Difenilhidantoína, y posteriormente se aplicó la técnica del MES y el Pentilentetrazol. Se demostró la efectividad de la Difenilhidantoína sódica en la inhibición de crisis experimentales en animales de laboratorio (Merrit, 1938) y tiempo después se ocupó en el tratamiento de la epilepsia (Ewart, 1988).

Posteriormente se descubrieron drogas con potencia mayor en la inhibición de crisis convulsivas, pero con grado de toxicidad elevado. Hasta ahora, no se ha encontrado un fármaco completamente eficaz, tanto en la inhibición de las crisis, como en lo concerniente a la no presentación de reacciones secundarias. Algunos de los fármacos que subsiguieron a la Difenilhidantoína son: Carbamacepina , Clonazepam y Valproato de Sodio. (Harvey, 1980)

Tres fueron los eventos de mayor significancia en el avance fármacológico para controlar crisis convulsivas: El descubrimiento de métodos experimentales para generar crisis epilépticas en animales similares a los que se presentan en el hombre; un mejor entendimiento de los procesos químicos y eléctricos de algunas de las funciones cerebrales y el descubrimiento de los neurotransmisores en el cerebro.

Actualmente se sigue investigando sobre los procesos cerebrales vinculados a las crisis epilépticas, con lo cual se obtienen nuevos fármacos que permiten inhibir las crisis con un menor número de reacciones secundarias. Gracias a esto las estadísticas relizadas por la Liga Internacional contra la Epilepsia y la OMS marcan que con los nuevos fármacos las crisis se pueden controlar en una proporción de aproximadamente en tres de cada cuatro en diagnósticos nuevos en niños y adultos (OMS, 2000).

Desde mediados de los años 90 se han introducido nuevos fármacos antiepilépticos, con la posibilidad de controlar casi en su totalidad las crisis además de contar con reducidas reacciones secundarias (Schachter, 1997).

El tratamiento con fármacos anticonvulsivos, debe iniciarse cuando el paciente se encuentra en riesgo de presentar, o presenta, crisis recurrentes. No todas las personas que presentaron alguna vez en su vida una crisis, pueden tener el riesgo de continuar con crisis; arriba del 10% de la población ha tenido una crisis, pero solo el 0.5-1% de la población está en riesgo de continuar con crisis (Schachter,1997). Es por esto que la Liga Internacional contra la Epilepsia (1989) determinó que el tratamiento farmacológico debe iniciarse, posterior a la segunda crisis epiléptica.

CLASES DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS.

A continuación se presenta una clasificación de los fármacos antiepilépticos, de uso actual, con respecto al mecanismo de acción (Schachter,1997):

FARMACO	MECANISMO DE ACCION
Barbituricos y productos similares: <i>Fenobarbital (Luminal)</i> <i>Mefobarbital (Mebaral)</i> <i>Metabarbital (Gemonil)</i> <i>Primidona (Mysoline)</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Prolonga la potenciación posttetánica (PTP). -Correlación directa con los receptores gabaérgicos y efecto hipnótico. -Inhibición de GABA. -Fomenta la inhibición presináptica. -Depresor de la excitabilidad del Sistema Nerviosos Central. -Disminuye la conducción de Na⁺ y K⁺ -Antagoniza la excitación del glutamato y fomenta la inhibición del GABA.
Oxasolidonas: <i>Trimetadiona (Tridiona)</i> <i>Metsuximida (Celontin)</i> <i>Etosuximida (Zarontin)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la Na⁺ATPasa, K⁺ ATPasa. Deprime la velocidad del metabolismo cerebral. Inhibe a la GABA transaminasa.
Felbamate (Felbatol) Gabapentina (Neurontin)	<ul style="list-style-type: none"> -Produce inhibición presináptico y postsináptico de los procesos que utilizan GABA como neurotransmisor. - Contribuye al aumento de las concentraciones de GABA.

Lamotrigina (Lamictal)	-Inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje, con resultado en un decremento de liberación de los neurotransmisores excitatorios: glutamato y aspartato
<i>Carbamacepina</i> Hidantoínas <i>Difenilhidantoína sódica (Dilantina)</i> Etotoína (Peganone) Metilfeniletilhidantoína (Mesantoína)	-Bloquea los potenciales de acción dependientes de sodio. -Reduce captación de calcio. -Inhibe la recaptura y liberación de noradrenalina de los sinaptosomas cerebrales.
<i>Valproato (Depakene)</i> (Leptilan) (Valprosid)	-Reduce la alta frecuencia de descarga neuronal de los potenciales de acción dependientes de sodio, incrementa los efectos del GABA

* los nombres en cursivas son aquellos medicamentos de uso más frecuente

TRASTORNOS

Los principales trastornos que son controlados por los medicamentos anteriores se enumeran en la siguiente tabla, presentada en dos líneas de tratamiento:

TIPO DE CRISIS	LINEA INICIAL DE TRATAMIENTO	LINEA SECUNDARIA DE TRATAMIENTO
Crisis tónico-clónicas generalizadas	Carbamacepina Fenitoína Valproato	Fenobarbital Primidona
Crisis Parciales con o sin generalización secundaria	Carbamacepina Fenitoína Valproato	Felbamato Gabapentina Lamotrigine Fenobarbital Primidona

Crisis de ausencia	Etosuximida Valproato	Trimetadiona
Crisis mioclónicas	Valproato	Clonazepam
Crisis mixtas (mioclonias y tonico-clónicas)	Felbamato Valproato	Fenitoína Primidona

DIFENILHIDANTOINA

El valor del pentobarbital como la primera droga antiepiléptica moderna fué determinada empíricamente en la segunda década del siglo XX. Pero su uso clínico fue limitado debido a las reacciones hipnóticas del medicamento. Merrit y Putnam (1937) buscaron drogas, que tuviesen un pobre efecto sedativo, pero con posible efecto antiepiléptico. Al inducir crisis convulsivas por medio de electroshock en gatos probaron que la difenilhidantoína logra inhibir las crisis. Y fue en 1938 cuando la Fenitoína es introducida al uso clínico quedando en el papel de la primer droga antiepiléptica que se probó experimentalmente en animales, la cual se tomó como el prototipo experimental para los ulteriores fármacos (Booker, 1980). Actualmente el tratamiento con este fármaco (o con otros anticomiciales), no cura la epilepsia pero es capaz de suprimir las crisis recurrentes.

La Fenitoína es poco efectiva en crisis generalizadas mayores como: Crisis tonico-clónicas y Crisis de Gran Mal.

Conocido también como fenitoína sódica, por su fórmula química, es un anticonvulsivo depresor específico, más que de amplio espectro. Bloquea los potenciales de acción dependientes

de sodio y reduce la captación de calcio. Controla las convulsiones sin sedación general, con reacciones secundarias como: mareo, hipertrofia gingival, alteraciones gastrointestinales moderadas, erupciones cutáneas, linfadenopatías.

Tiene un tiempo medio de eliminación entre 15 y 30 horas y la dosis terapéutica ideal es equivalente a 10-20 $\mu\text{g/ml}$. (Schachter,1997)

CARBAMACEPINA.

El efecto anticonvulsivante de la Carbamacepina fué demostrado por Theobald y Kunz (1963), quienes experimentaron en ratas mediante la aplicación de electroshock (Schachter,1997)

Numerosos estudios han demostrado la efectividad de la Carbamacepina, fármaco de amplio espectro, ya que controla crisis del tipo parciales con sintomatología compleja (crisis psicomotora) crisis de pequeño mal y crisis generalizadas tonico-clónica (gran mal; Piotr, Löscher,1993). Este medicamento posee también utilidad en los trastornos conductuales del epiléptico como disforias, viscosidad psicoafectiva y agresividad. En la epilepsia del lóbulo temporal mejora los trastornos psíquicos.

La Carbamacepina es considerada actualmente como fármaco de primera elección en el tratamiento de todos los tipos de epilepsia, a excepción de las ausencias debido a la flexibilidad de su administración.

Actualmente este medicamento ha adquirido ventajas en cuanto a su administración, como el espectro de cuadros clínicos tratables; abarcando crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tonico-clónicas generalizadas (gran mal) y combinaciones de estos tipos de epilepsia. Sumado a lo anterior, presenta acción psicotrópica

previniendo paroxismos dolorosos en neuralgia del trigémino. En el umbral de deshabitación al alcohol eleva el umbral convulsivo rebajado y mejora los síntomas de privación (hiperexcitabilidad, temblor, dificultad de la marcha, etc.). En la diabetes insípida central reduce el volúmen de orina y alivia la sensación de sed.

A igual que la Difenilhidanfoína, la Carbamacepina, bloquea los potenciales de acción dependientes de sodio reduciendo la captación de calcio.

Presenta un tiempo medio de eliminación equivalente a 11-17 horas (en terapias crónicas) y tiene un nivel terapéutico de 4-12 $\mu\text{g/ml}$

REACCIONES SECUNDARIAS DE LOS ANTIEPILEPTICOS.

Aunque los avances en la farmacología del tratamiento de la epilepsia han sido grandes y apresurados no se han podido eliminar todos aquellos síntomas secundarios que sobrevienen como respuesta a la administración del medicamento. En general se pueden resumir estas reacciones secundarias de los antiepilépticos en la clasificación siguiente:

Neurológicas: a menudo: mareos, ataxia, somnolencia, fatiga. En ocasiones: cefaléa, trastornos de la acomodación (visión borrosa). Raramente: movimientos involutarios anormales, vgr temblor, distonías, tics; trastornos del habla (disartria o balbuceos); y debilidad muscular, entre otros.

Psiquiátricas. En casos aislados: alucinaciones (visuales o acústicas), depresión, pérdida del apetito, desasosiego, conducta agresiva, agitación, confusión, activación de psicosis.

Piel y anexos: En ocasiones o a menudo: reacciones cutáneas alérgicas. Raramente: acné, sudoración y caída del cabello.

CAPITULO 5

TRABAJO EXPERIMENTAL

El trabajo experimental de esta investigación consiste en la evaluación de fármacos experimentales con posible acción antiepiléptica y fármacos antiepilépticos de uso clínico rutinario, mediante el uso de un método de epilepsia de lóbulo temporal conocido *Kindling*. El propósito es determinar si el fármaco experimental tiene una efectividad igual o mayor que los medicamentos de uso rutinario en la clínica, en la inhibición de crisis convulsivas generalizadas.

El modelo de epileptogénesis que se usa en este trabajo experimental, el kindling eléctrico, permite el estudio de la expresión de crisis convulsivas generalizadas y lo hace un modelo sensible para determinar la eficacia de fármacos en la modificación del funcionamiento del sistema nerviosos.

Con este método se podrá validar a una droga experimental como un posible fármaco de uso clínico para el control de la actividad epiléptica.

Justificación del trabajo

Es conocido que el método de *kindling* es un modelo experimental de epilepsia del lóbulo temporal. Fármacos como la Carbamacepina (CBZ) y la Difenilhidantoína (DPH), son conocidos antiepilépticos de uso rutinario. Estos deberán ser capaces de inhibir la aparición de crisis convulsivas producidas por el método de *kindling*. En contraste, se probará un fármaco experimental, el cual se denominará en lo sucesivo como FE, de procedencia no conocida debido a control experimental de doble ciego. Y se valorará su posible acción antiepiléptica.

Hipotesis:

Hi: La DPH y la CBZ deberán reducir la frecuencia de evocación de CCG producidas por el método de *kindling*. El FE, si es efectivo con criterios clínicos, deberá tener un efecto inhibitorio igual o mayor que los antiepilépticos de uso clínico rutinario.

Ho: El FE mostrará un efecto inhibitorio menor que los antiepilépticos de uso clínico rutinario en la clínica.

Objetivos.

- I) Se epileptizarán animales con el método de *Kindling* y se valorará la supresión de la expresión de crisis convulsivas generalizadas por administración de DPH, CBZ y FE.
- II) Se compararán los efectos de DPH y CBZ contra FE.
- III) Se valorará el posible efecto del fármaco experimental en el desarrollo de crisis convulsivas generalizadas.

MATERIAL Y METODO

ANIMALES EXPERIMENTALES.

Se utilizaron 22 ratas machos de la cepa Wistar de 230 a 280 gr de peso, mantenidos en condiciones de temperatura y luz controladas (doce horas de iluminación de 6:00 a 18:00hrs), con agua y alimento *ad libitum*.

Para los experimentos de desarrollo del establecimiento del Kindling se ocuparon 16 ratas experimental (FE) y 16 control (sin tratamiento), machos de la cepa Wistar de 130 a 280 gr de peso, con las mismas condiciones anteriores.

IMPLANTACION

Bajo anestesia (Ketamina 60 mg/kg) se implantaron estereotáxicamente electrodos bipolares paralelos de acero inoxidable en el núcleo basolateral de la amígdala izquierda del lóbulo temporal (coordenadas AP 2.5; L 5; H 8.5; atlas de Paxinos y Watson, 1986). Los electrodos fueron fijados con acrílico dental al cráneo. Las ratas se dejaron recuperar por una semana después de la implantación con un tratamiento de antibióticos (Formizina 0.1 ml 1000UI, i.p. y Terramicina 20 mg/kg v.o.).

ESTIMULACION

Transcurrido el periodo postoperatorio, se fijó el umbral de estimulación eléctrica el cual se define como la intensidad mínima de estimulación, que puede provocar una postdescarga en la estructura cerebral estimulada y cambios conductuales que pueden ser: inmovilidad o cierre del ojo

ipsilateral (guiño). Posteriormente se estimularon diariamente con la intensidad umbral (ca 500 μ A) con un tren de pulsos rectangulares de 1 ms de duración durante un segundo a 60 Hz. Los cambios conductuales producidos por la estimulación diaria, a lo largo del proceso, se evaluaron según la escala conductual descrita por Racine (1972).

Estadio I. Guiño del ojo ipsilateral.

Estadio II. Guiño bilateral y movimientos faciales (masticación).

Estadio III. Movimientos de cabeza y faciales, sacudidas del perro mojado y mioclonías de miembro anterior.

Estadio IV. Mioclonías de los miembros anteriores alargadas y posición de canguro.

Estadio V. Levantamientos repetidos sobre las patas traseras y caída a suelo.

GRUPOS EXPERIMENTALES.

Los grupos fueron constituidos de la siguiente manera:

1) Grupos Control:

a) Ratas implantadas con un electrodo en amígdala izquierda y estimuladas hasta obtener por lo menos 3 crisis convulsivas, sin tratamiento farmacológico. (n= 45 CCG)

b) El mismo grupo que se usó para probar los fármacos sirvió como su propio control, considerando las 3 primeras CCG.

2) Grupo experimental:

a) Ratas implantadas con un electrodo en amígdala izquierda y estimuladas hasta obtener 3 crisis convulsivas, con tratamiento farmacológico.

En este grupo (n=22) los animales fueron asignados al protocolo de forma aleatoria, de manera que cada rata recibió 6 inyecciones diferentes. Al final se obtuvo 11 inyecciones de cada fármaco por cada dosis.

b) Para el estudio de el efecto del FE sobre la velocidad del desarrollo se ocuparon 8 ratas con tratamiento farmacológico (FE)

PREPARACION DE LOS FARMACOS

- Difenilhidantoína (DPH): fué diluido en 1 ml de solución fisiológica salina. Administrado intragástricamente a dosis de 3, 10, 30 y 100 mg/kg

- Carbamacepina (CBZ): diluido en 1.5 ml de solución fisiológica salina + 6 % de etanol . Administrado intragástricamente a dosis de 3, 10, 30 y 100 mg/kg

- Fármaco experimental (FE): Fármaco del que, por estudios in vitro, puede suponerse que tiene una acción antiepiléptica. In vivo fue diluido en 1 ml de solución fisiológica salina. Administrado intragástricamente a dosis de 3, 10, 30 y 100 mg/kg

INYECCION

Después de 3 Crisis Convulsivas Generalizadas (estado V) se administraron los fármacos por vía intragástrica por medio de una cánula semirígida.

Después de la administración de la droga se esperaron 40 min para que se absorbiera el fármaco y se observó a la rata durante este tiempo para descartar la posibilidad de que los fármacos *per se* indujeran alteraciones conductuales. Posteriormente se estimuló a los animales y se evaluó el comportamiento de acuerdo a la escala antes mencionada. A aquellos animales que presentaron

crisis convulsivas generalizadas o estadio V, se les cronometró la duración de las mismas.

La estimulación y la administración de la droga se llevaron a cabo cada 24 hrs: a las 9:00 AM, siete días a la semana.

La duración de la CCG conductual así como los diferentes estadios conductuales presentados en cada estimulación fueron agrupados en una tabla de frecuencias, promediados y graficados.

EFFECTO EN LA VELOCIDAD DEL DESARROLLO.

En estudios previos se observó que el fármaco experimental, a una dosis de 100 mg/kg, inhibió mayormente las crisis convulsivas generalizadas, por lo cual se decidió realizar experimentos encaminados a determinar si este era capaz de modificar el curso temporal de desarrollo de kindling, es decir, comprobar si este fármaco retrasa la aparición de CCG.

ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis estadístico se determinó con fundamento en las características de la muestra y los grupos y consistió en:

-Prueba X^2 (Chi Cuadrada): Debido a que se necesitó contrastar la homogeneidad de los grupos. Contrastar el FE contra CBZ y DPH y en su caso obtener la significancia de los resultados de inhibición de crisis convulsivas generalizadas. Se contrastaron dosis contra fármacos en un arreglo 3 X 4. Donde las hipótesis fueron las siguientes.

Ho.- $\sigma_{\text{dosis}} = \sigma_{\text{inh-fármaco}}$;

Hi.- $\sigma_{\text{dosis}} \neq \sigma_{\text{inh-fármacos}}$.

- Coeficiente de Correlación de Pearson (r) para obtener la relación existente entre las duraciones de postdescarga con respecto al control. Con las siguientes hipótesis:

$$H_0.- r_{\text{control}} = r_{\text{fármaco } i}$$

$$H_1.- r_{\text{control}} \neq r_{\text{fármaco } i}$$

-Prueba t student (para muestras independientes): Para obtener la significancia del desarrollo debido a que son muestras independientes y se requiere de contrastar medias las hipótesis fueron::

Variables: Fármaco experimental vs control.

$$H_0.- \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1.- \mu_1 > \mu_2$$

CAPITULO 6

RESULTADOS

INYECCION

- El FE no presentó ningún tipo de alteración conductual en los 40 minutos inmediatos a la administración del mismo.

- La CBZ no presentó alteraciones en la conducta de los animales en los 40 minutos posteriores a la administración del fármaco.

- La Difenilhidantoína, posterior a su administración, produjo hipomotilidad y somnolencia.

% DE INHIBICION.

Se obtiene al dividir el número de estimulaciones que no evocaron CCG (fase I a IV) entre el número total de estimulaciones totales. Este cociente se expresa en porcentaje. Los resultados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

DOSIS	CBZ	n (CBZ)=	DPH	n (DPH)=	F.E.	n (F.E)=
3 mg/kg	0.0%	0/11	0.0%	0/11	18.18%	2/11
10 mg/kg	9.09%	1/11	0.0%	0/11	27.27%	3/11
30 mg/kg	54.54%	6/11	18.18%	2/11	36.36%	4/11
100 mg/kg	36.36%	4/11	18.18%	2/11	54.54%	6/11

La figura 1 muestra el porcentaje de ensayos en que cada fármaco, a cada una de las cuatro dosis, inhibió la aparición del estadio V (Crisis Convulsivas Generalizadas). El fármaco experimental fué el que inhibió con mayor potencia las crisis convulsivas generalizadas, con la excepción de la dosis de 30 mg/kg, donde fue superado por la Carbamacepina.

INDICE DE INHIBICION.

Cuando se inhibió la aparición de crisis convulsivas generalizadas se determinó el índice de inhibición. Es decir el grado al que la intensidad de la conducta epileptiforme fué disminuída. Y se obtiene mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Ind. Inh.} = \frac{\sum (\text{fr} \cdot \text{fase})}{n}$$

donde,

fr= frecuencia o número de veces en que se presentó una fase

fase= serie de conductas según la escala de Racine sin llegar a CCG

n= número total de inhibiciones

La fórmula anterior representa la distribución en frecuencias de los eventos evocados.

Así, un índice de inhibición que tiende a cero implica que las manifestaciones conductuales epileptiformes son menos complejas que cuando tiende a 5. Los resultados se muestran en la tabla

2:

TABLA 2
CBZ

DOSIS	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
INDICE	5	2.0	2.83	3
n (inhibiciones) ⁼⁼	0	1	6	4

DPH

DOSIS	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
INDICE	5	5	2.5	2
n (inhibiciones) ⁼⁼	0	0	2	2

F.E.

DOSIS	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
INDICE	1.5	3	2.5	2.33
n (inhibiciones) ⁼⁼	2	2	4	6

Los resultados de la valoración de los efectos de FE, CBZ y DPH expresados con el índice de inhibición se muestran en las figuras 2 y 3.

Comparando la CBZ y el F.E. se mostró un comportamiento similar entre dosis e inhibición de la intensidad de la conducta epileptiforme. Tanto el FE como la CBZ obtuvieron índices de inhibición tendientes a cero. El FE obtuvo menores índices de inhibición en más estimulaciones.

VARIACION DE LA DURACION DE LAS POSTDESCARGAS

El tiempo que transcurre desde la aplicación del estímulo hasta que el animal muestra un patrón conductual normal se denomina "duración de las postdescargas conductuales". Todas aquellas

crisis no inhibidas, o en estadio 5 fueron evaluadas en duración. Posteriormente se promediaron los tiempos (seg) de cada experimento, y se compararon con el control.

La duración de las crisis convulsivas generalizadas del grupo control fue obtenida a partir de 9 animales con 5 crisis convulsivas y de los mismos animales antes del tratamiento farmacológico.

CONTROL

n= 45 CCG

duración \bar{x} = 68.2889 seg

error standar= +/-2.8 seg

TABLA 3.

DOSIS	CBZ	n (CBZ)=	DPH	n (DPH)=	F.E.	n (FE)=
3 mg/kg	128.5%	11	125%	11	136.8%	9
10 mg/kg	113.8%	10	115.8%	11	132.3%	8
30 mg/kg	15.95%	5	130.6%	9	129.5%	7
100 mg/kg	120.6%	7	124.5%	9	4.83%	5

La figura 4 muestra cambios porcentuales de la duración de las postdescargas conductuales (PDC) con respecto al control. Se muestra aumento en la duración de PDC en dosis bajas (3 y 10 mg/kg) y disminución en dosis altas (30 mg/kg y 100 mg/kg). A 30 mg/kg la mayor disminución de la duración se produjo mediante al administración de CBZ. En 100 mg/kg la mayor disminución de tiempo se presentó tras la administración del F.E. Datos que concuerdan con los resultados del % de inhibición.

EFFECTO EN LA VELOCIDAD DEL DESARROLLO.

Para determinar si el FE incide en la velocidad de desarrollo de las distintas fases conductuales en la epileptogénesis, se utilizó la dosis de 30 mg/kg ya que:

- a) La finalidad es determinar si varía el número de estimulaciones necesarias para el establecimiento de las CCG con el fármaco experimental.
- b) Es una dosis que garantiza una inhibición de CCG ya establecidas, por lo que puede esperarse que las conductas epileptiformes previas a la CCG también sean inhibida.
- c) La progresión de las fases conductuales con manifestaciones epileptiformes cada vez más complejas sea retrasada, de tal forma que las CCG se presenten después del tiempo en el que se presenta en los controles.

La tabla 4 muestra los valores correspondientes al desarrollo de las fases conductuales.

TABLA 4.

DIAS

Número de estimulaciones diarias ($\bar{x} \pm E.S.$)		
FASE	GRUPO CONTROL (n=31 ratas)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=8 ratas)
I	3.16 +/- 0.16	4.7 +/- 0.10
II	7.61 +/- 0.32	10.8 +/- 0.39
III	10.3 +/- 0.45	14.7 +/- 0.62
IV	12.15 +/- 0.57	18 +/- 0.468
V	14.8 +/- 0.82	21 +/- 0.73

La tabla 5 muestra el incremento en porcentajes en el número de estimulaciones para cada una de

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

las fases conductuales.

TABLA 5

FASE	INCREMENTO EN NUMERO DE ESTIMULACIONES (control vs FE)
I	47.95%
II	42.40%
III	42.32%
IV	48.20%
V	42.25%

El desarrollo de las fases conductuales por el método de *kindling* sigue la tendencia mostrada en la figura 5 en animales sin tratamiento farmacológico (▲). La aplicación del FE durante el proceso de epileptización produjo un retardo en la aparición de cada una de las fases, según se muestra en la figura 5 (■).

ANALISIS ESTADISTICO.

-Prueba X^2 (Chi Cuadrada)

Ho.- $\sigma_{\text{dosis}} = \sigma_{\text{inh-fármaco}}$;

Hi.- $\sigma_{\text{dosis}} \neq \sigma_{\text{inh-fármacos}}$.

Ante una $X^2_{\text{obs}} = 31.29$, a un $\alpha = 0.01$ ($X^2_{\text{tab}} = 1.064$) Se rechaza Ho y se determina que existe una relación directamente proporcional entre la dosis y la respuesta de inhibición de los fármacos. ($X^2 < 0,01$) Así mismo las crisis inhibidas son significativas a la misma alpha.

- Coeficiente de Correlación de Pearson

Al obtenerse bajos coeficientes se observa que existen diferencias entre las duraciones de las postdescargas entre cada fármaco a sus cuatro diferentes dosis donde es más significativa en los fármacos Experimental y Carbamacepina. ($t < 0.05$)

$$H_0.- r_1 = r_2$$

$$H_i.- r_1 \neq r_2$$

$$r (\text{f.exp-control}) = -0.09$$

$$r (\text{CBZ-control}) = -0.09$$

$$r(\text{DPH-control}) = -0.16$$

- Prueba t student

Los experimentos de desarrollo del kindling obtuvieron significancia mediante una prueba t student para muestras independientes, donde se obtuvo:

Variables: Fármaco experimental vs control.

$$H_0.- \mu_1 = \mu_2$$

$$H_i.- \mu_1 > \mu_2$$

$$t = 3.08 \quad t < 0.01 (\text{tab} = 2.947) \text{ y } 0.05 (\text{tab} = 2.131)$$

Donde el aumento en el número de estimulaciones (las diferencias), entre control y experimental, es significativo.

CAPITULO 7

DISCUSION

El método de estimulación iterativa del sistema límbico *kindling* permite el estudio de la evolución, instalación y permanencia de las crisis convulsivas generalizadas y los fenómenos electrofisiológicos, conductuales y bioquímicos implicados en éstas (Kamphuis et al, 1990; During et al, 1992; Hernández,1992). Asimismo es una herramienta útil en la evaluación de compuestos anticonvulsivantes (Albertson,1980). Comparado con otros modelos experimentales de epileptización, como el MES, el fenómeno de generalización de crisis ocurre de forma más lenta en el kindling eléctrico, lo que da oportunidad para comprobar hipótesis de la eficacia de drogas. (Stark, 1990)

En este trabajo de investigación se utilizó el modelo experimental del kindling, para evaluar un fármaco experimental (FE) , con posible acción antiepiléptica y se comparó con fármacos antiepilépticos de uso rutinario en la clínica (Carbamacepina=CBZ; Difenilhidantoína=DPH).

En estudios realizados con el modelo de Electroshock Máximo (MES) (Albertson et al.,1980, Albright y Burnham,1980; McNamara,1989) se ha demostrado que la Carbamacepina y Difenilhidantoína sone efectivas en la supresión de crisis convulsivas. Además se reporta que crisis elicítadas en el sistema límbico por *kindling* la Carbamacepina inhibe en un 50% (Mc Namara,1989). En le presente trabajo se muestra una efectividad de estos fármacos similar a la previamente reportada.

Usando el modelo de kindling amigdalino se ha mostrado (Albrighth y Burnham,1980; Albertson, 1980; McNamara, 1984; Mc Namara,1989;Löscher, 1993) que la Fenitoína inhibe menos efectivamente las crisis convulsivas generalizadas, al aplicarla por vía intragástrica que por vía endovenosa. Estos datos muestran que la vía de administración y el tiempo comprendido entre la administración y el estímulo son dos factores farmacocinéticos importantes a considerar en la evaluación de drogas antiepilépticas por medio del kindling. (McNamara, 1989)

Se considera que los mejores parámetros para comprobar la efectividad de los fármacos con posible acción antiepiléptica son: número de crisis inhibidas, índice de inhibición, inhibición de las postdescargas (seg) de aquellas crisis no inhibidas y desarrollo del kindling con la administración de el fármaco experimental. (Löscher et al.,1986)

INHIBICION DE CCG.

Usando estos mismos parametros se encontró una relación directamente proporcional entre dosis de los fármacos y respuesta conductual.

Se obtuvo mayor número de crisis convulsivas generalizadas inhibidas con la administración del F.E 54%, y con la Carbamacepina (54.54%). En otros estudios Albertson et al.(1984) encontró inhibición igual a 70% con dosis de 40 mg/kg de CBZ (Mc Namara,1984). La DPH no inhibió significativamente las crisis convulsivas generalizadas. Datos similares demostraron la mínima efectividad de la DPH en la supresión de crisis producto de procedimiento del kindling (Wise y Chinerman, 1974; Racine et al., 1975; Wada et al., 1976; Ehle, 1980; Rundfeldtet et al., 1990; Lothman et al., 1991; Barcia et al., 1999). La mayor inhibición del FE, se obtuvo en dosis altas (100 mg/kg). Siendo el fármaco experimental más efectivo que la Carbamacepina y la Difenilhidantoína en la inhibición de crisis convulsivas generalizadas inducidas por el kindling.

INDICE DE INHIBICION

Como se mencionó anteriormente este indice se refiere a la severidad de la crisis evocada por la estimulación de acuerdo con las fases conductuales establecidas por Racine.

El FE obtuvo índices de inhibición con las cuatro dosis tendientes a cero, indicando que las conductas epileptiformes son menos severas con la administración de este fármaco.

La Carbamacepina obtuvo índices de inhibición en dosis de 10 y 30 mg/kg, al rededor de dos unidades. Esto concuerda parcialmente con lo reportado por Albertson y Stark (Albertson, et al, 1990), los cuales encontraron que en dosis de Carbamacepina equivalentes a 30 mg/kg se presenta

índice de inhibición igual a 2.6, pero en dosis de 12 mg/kg no hubo inhibición (n=5). Dando peso a los resultados obtenidos mediante la Carbamacepina en el presente estudio.

En el índice de inhibición obtenido por la Difenilhidantoína, se observó que en dosis bajas (3 y 10mg/kg) no hubo inhibiciones; y, en dosis altas (30 mg/kg y 100mg/kg) la severidad de las conductas epileptiformes fué menor. Estos resultados no concuerdan con investigaciones anteriores (Albertson,1990) donde el índice de inhibición fué numéricamente mayor, es decir que el nivel de inhibición, con respecto a la escala de Racine (1972), permaneció cercano a los estadios V (CCG).

VARIACION DE LA DURACION DE LAS POSTDESCARGAS.

El tiempo que transcurre desde la aplicación del estímulo hasta que el animal muestra un patrón conductual normal es llamado duración de la postdescarga conductual.

El promedio de duración de PD en control fué igual 68,3 +/- 9.4 seg (\bar{x} +/- ES). Estos datos concuerdan con datos reportados en la literatura (63.1 +/- 11.4 seg. \bar{x} +/- ES) (Löscher,1993).

El FE (100mg/kg) mostró la mayor disminución en el tiempo de PD, comparándolo con los fármacos de uso clínico rutinario.

La Carbamacepina indujo aumento en las duraciones de postdescargas, con respecto a los controles, con excepción de la dosis equivalente a 30 mg/kg donde se presentó inhibición de hasta un 84% contra la duración control =100%, en contraste, otros estudios demostraron la inhibición de PD de la Carbamacepina siendo igual al 72% (McNamara,1989). El mayor aumento de las duraciones fué en dosis de 3 mg/kg (128.5%).

La Difenilidantoína (DPH) no mostró disminución en la duración de las crisis, el mayor aumento de duraciones fué en dosis iguales a 30 mg/kg (130.6%) sin concordar con lo reportado en la literatura. Löscher (1993) reportó duraciones con DPH superiores a los 90 seg. de postdescargas (70mg/kg i.p.) equivalentes al 33.33% de aumento de tiempo de PD.

Los resultados mostraron una relación directamente proporcional entre la dosis administrada y la inhibición de CCG., inhibieron Las crisis clónicas evocadas por la estimulación en la amígdala. (Albrigh y Burnham, 1980) son efectivamente inhibidas por altas dosis de Carbamacepina, Pentobarbital y Acido Valpróico.

La Carbamacepina ha sido calificada como un fármaco de alta efectividad anticonvulsivo (Albertson et al.,1980).

EFFECTO EN LA VELOCIDAD DEL DESARROLLO

Una sustancia antiepiléptogéna se define como aquella que es capaz de aumentar el tiempo de desarrollo del kindling (McNamara,1989), es decir, retrasar la aparición de CCG .

Se sabe que el promedio de estimulaciones diarias para obtener CCG mediante el kindling amigdalino, es igual a 12 (Joy,1985) por lo tanto un aumento en este número indicaría retraso en el desarrollo del kindling.

En este trabajo, se muestra que el FE aumentó el número de estimulaciones necesarias para producir CCG. Se necesitaron en promedio 21 estimulaciones mientras que el grupo control necesitó de 14.8 estimulaciones. Este aumento es equivalente al 42%. Más aún, cada fase fue retrasada en la

misma proporción (alrededor del 40%)

Un fármaco cuyo efecto es similar es el Acido Valpróico. Wise (1974) y Mana (1990) observaron un retardo con respecto a la Carbamacepina y el el Diazepam. El Acido Valpróico requirió de 18 estimulaciones para evocar crisis convulsivas generalizadas. (Wise, 1974; Mana et al., 1990)

CONCLUSION

El método de estimulación iterativa del sistema límbico (*Kindling*) es un método sensible para la evaluación de fármacos con posible acción antiepiléptica. Su uso permite controlar variables relacionadas con la dosificación, cuantificación de las inhibiciones y comparación entre efectos anticonvulsivos de varios fármacos. A su vez, este método, permite la obtención de curvas dosis-respuesta confiables.

Se comprueba la hipótesis planteada para este trabajo, es decir, que el FE obtuvo mayor inhibición de crisis convulsivas generalizadas y mayor supresión de tiempo de postdescarga. Esto demuestra una efectividad mayor de este fármaco en la inhibición de crisis convulsivas producto del modelo de estimulación iterativa del sistema límbico.

El FE también retrasa el desarrollo de crisis convulsivas por medio del *Kindling*.

Este trabajo muestra que el FE tiene un potencial clínico importante. Es, sin embargo, indispensable su experimentación con otros modelos de epilepsia experimental antes de ser valorado como fármaco de uso en el hombre.

% INHIBICION DE CCG

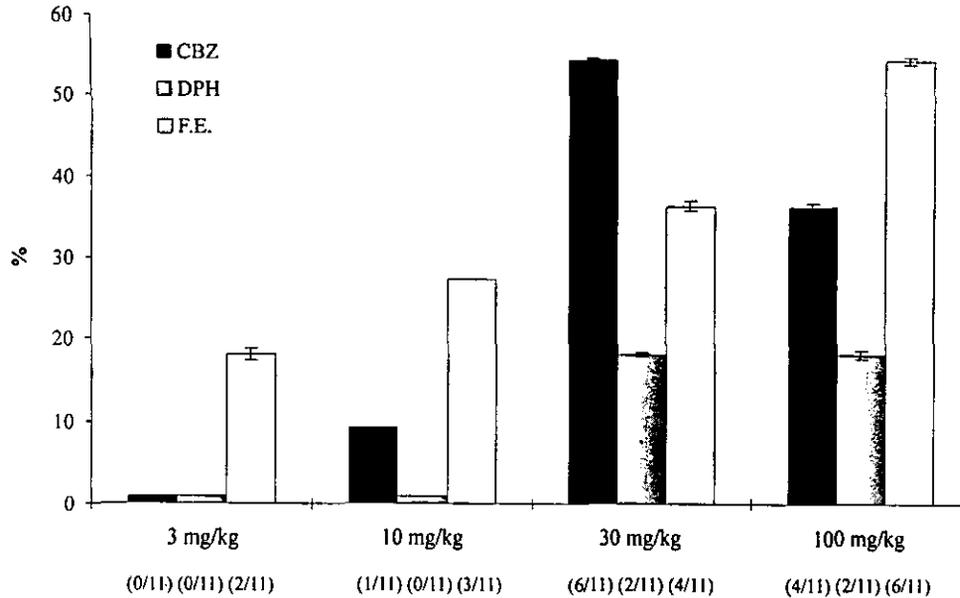


Figura 1. Diagrama de barras que muestra la eficacia de cada fármaco (CBZ, DPH y F.E.) en cada dosis (3, 10, 30 y 100 mg/kg) para inhibir las crisis convulsivas generalizadas. El porcentaje de inhibición corresponde al número de veces que la administración del anticonvulsivante evitó la generación de una CCG entre el número de estimulaciones totales (entre paréntesis). Se puede observar que el porcentaje de inhibición es dependiente de la dosis. El fármaco experimental fué el inhibidor con mayor potencia, salvo cuando se aplicó a 30 mg/kg ($X^2 < 0.01$).

INDICE DE INHIBICION

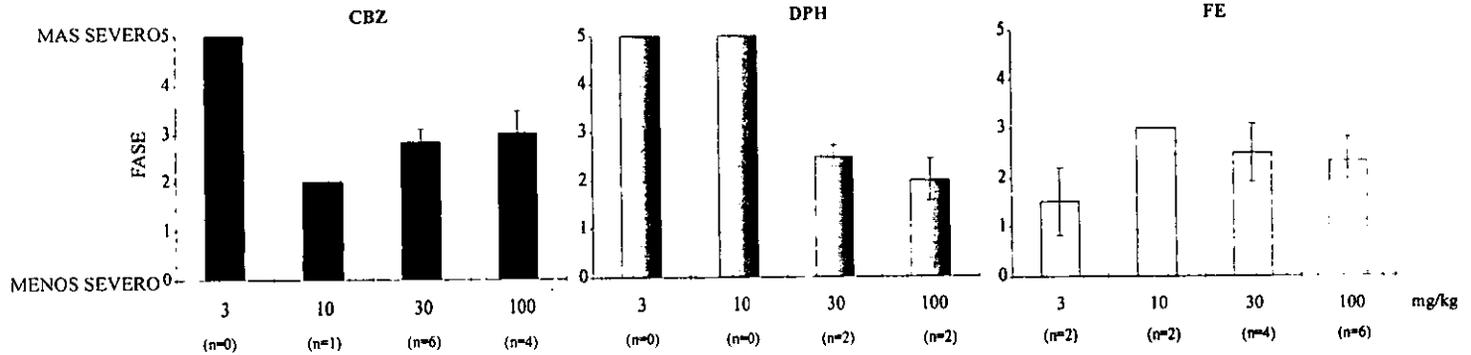


Figura 2. Gráfica de barras que muestra el índice de inhibición por cada fármaco en cada dosis. El índice de inhibición se refiere al grado al que la intensidad de la conducta epileptiforme fué disminuída y se obtiene a partir de la escala de Racine para todo ensayo en que no hubo CCG. *n* representa el número de inyecciones que evitaron la generación de CCG.

INDICE DE INHIBICION

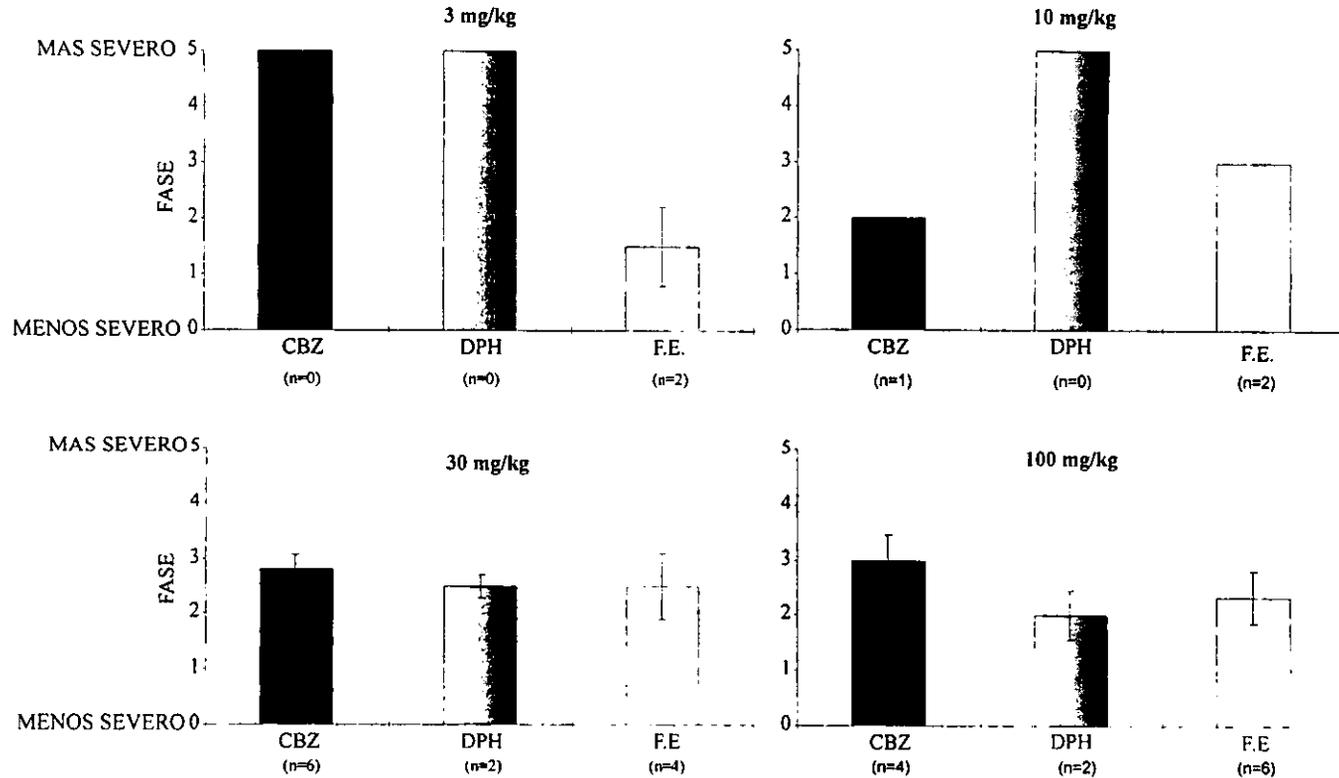
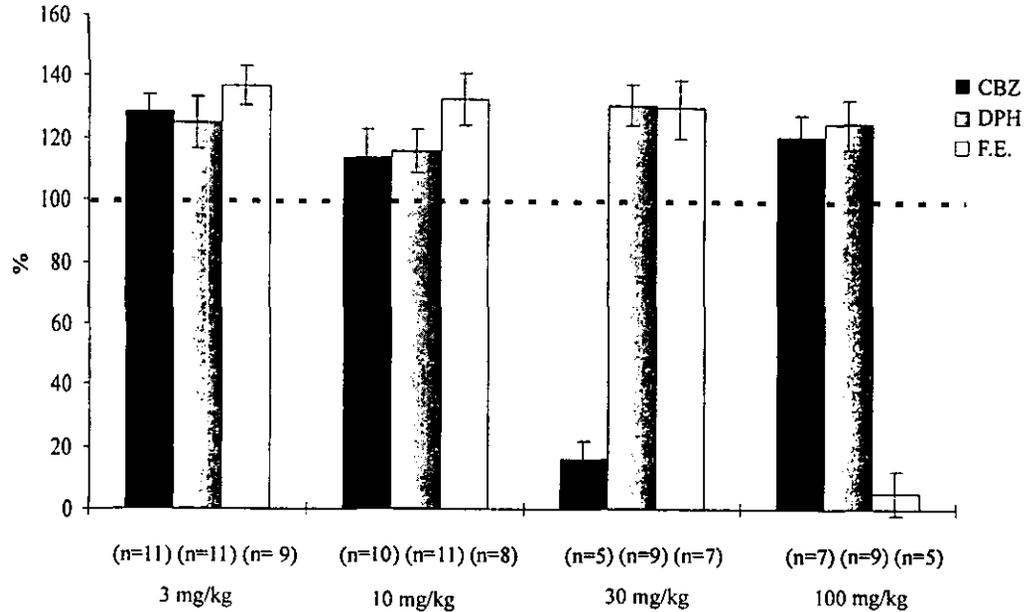


Figura 3.

Gráfica de barras que muestra el índice de inhibición y se comparan dosis similares por cada fármaco. El índice de inhibición se refiere al grado al que la intensidad de la conducta epileptiforme fué disminuída y se obtiene a partir de la escala de Racine para todo ensayo en que no hubo CCG. *n* representa el número de inyecciones que evitaron la generación de CCG.

% DE LA VARIACION DE LA DURACION DE LAS PD



Control 100% (n=45 CCG)

Figura 4. Gráfica de barras que muestra el porcentaje de variación de la duración de la postdescarga de cada CCG por cada fármaco y en cada dosis con respecto a la duración en animales control. En los casos en los que los fármacos no inhibieron la generación de CCG, se evaluó la factibilidad de que pudieran inhibir la duración de las crisis conductuales. La duración de la PD control se obtuvo a partir de 45 CCG evocadas en 9 animales. ($t > 0.05$)

DESARROLLO (F.E. 30mg/kg)

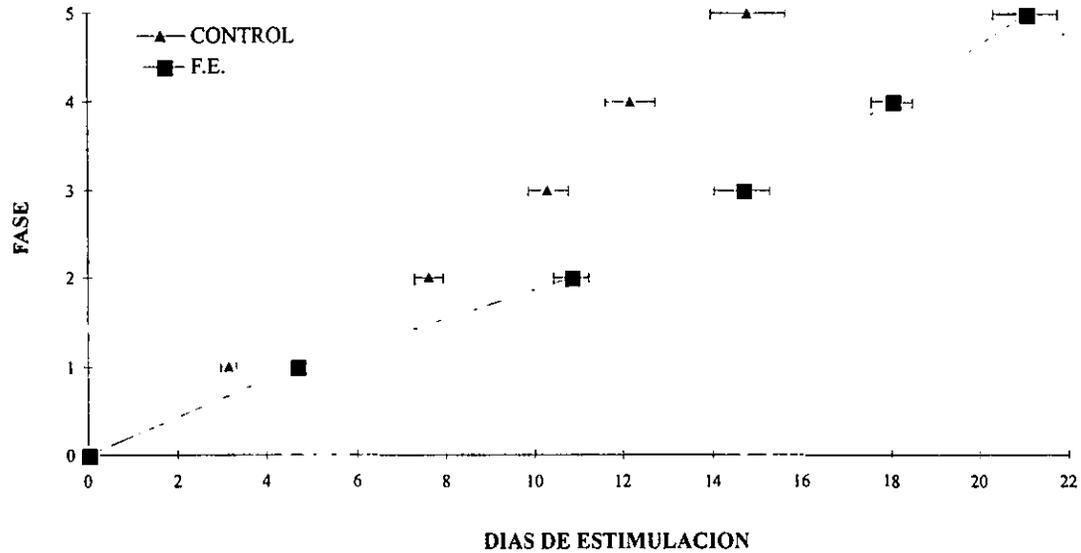


Figura 5. Curva que muestra la progresión de la epileptización por fase conductual en animales control (n= 16) y animales tratados con el FE (n= 16). Nótese que se requirió un mayor número de estimulaciones en los animales tratados para alcanzar el mismo estadio conductual de los animales control. ($t < 0.05$, $t < 0.01$)

LITERATURA CITADA

- 1) Ajuriaguerra de J. Manual de Psiquiatría Infantil. Ed Toray-Masson. España, 1995. 4a.Edición.
- 2) Albertson T.E Joy R.m. Stark L.G. Anticonvulsant Action of Fluzinamide (AHR-8559) on Kindled Amygdaloid seizures. *Epilepsia* 25(4)511-517 1984
- 3) Albertson T.E Joy R.m. Stark L.G. Modification of Kindled Amygdaloid Seizures by Opiate Agonists and antagonists. *J of Pharmacology and Exp Ther.* Vol 228. No.3 1984.
- 4) Albertson T.E. Peterson S.L. Stark L.G. Anticonvulsant drugs and their antagonism of kindled amygdaloid seizures in rats. *Neuropharmacology* Vol 19, No. pp 643-652, 1980.
- 5) Albright, P.S; Burnhama, N.M. Development of a new Pharmacological seizure model: effect of anticonvulsant on cortical-and amygdala kindled seizure in rat. *Epilepsy* 1980;21 681-9
- 6) Barcia, J. Rubio, P. Alós, M Serralta, A. Belda, V. Anticonvulsant and neurotoxic effects of intracerebroventricular injection of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine in an amygdala-kindling model of epilepsy in the rat. *Ep. Res.* 33(1999) 159-167
- 7) Brailowsky, S. Menini,C. Silva-Barrat,C. And Naquet,R., Epileptogenic gamma-aminobutyric acida-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infussion in baboons. *Neurosci. Lett*, 74 (1987) 75-80.
- 8) Brailowsky, S. y E. Otero (Ed.) *Epilepsia Experimental. Series en Neurología.* Academia Mexicana de Neurología, 1991.
- 9) Burton, N.R., Smith, D.A.S. and Stone, T.W. The mouse neocortical slice: preparation and responses to excitatory aminoacids, *Comp. Biochem. Physiol.* 88C (1987) 47-55.
- 10) C.D. Binnie, D.G.A. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. *Electroen.Clinic. Neurophysiology*, 1986,63:35-41.
- 11) Cain,D.P.; Corcoran,M.E.; Kindling with low frequency stimulation: Generalitu transfer and recruiting effects *Exp Neurol.* 73 219-232 1981
- 12) Coulter D.A, Huguenard J.R. Prince D.A. Differential effects of petite mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurones: calcium current reduction. *B.J. Pharmacol.* (1990) 100, 800-806.
- 13) Craig D. Applegate and Gary M. Samorisky. Mechanisms of Kindling: an evaluation of single trial seizure induction procedures for use as controls. *Epilepsy Res.* 15(1993) 201-205.
- 14) Della paschoa,O.E., M.R. Kruk, R. Hamstra, R.A. Voskuyl, M. Danhof. Seizure patterns in kindling and cortical stimulation models of experimental epilepsy. *Brain Res.* 770 (1997)221-227.
- 15) Dragunow,M. R.W. Currie, R.L.M. Faull, H.A. Robertson and K Jansen. Immediate-Early genes, kindling and long-term potentiation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* Vol. 13 pp 301-313.
- 16) Dreifuss,F.E. and the Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, Proposal for revised clinical and Electroencephalographic classification of epileptic seizures, *Epilepsia*,22 (1981) 489-501

- 17) Ebert, U. Rundfeldt, C. Löscher, W. Sex Differences in the anticonvulsant efficacy of phenytoin in amygdala-kindled rats. *Br. Res.* 638 (1994) 45-52
- 18) Ehle, A. L., Effects of Phenytoin on Amygdaloid kindled seizures in the rat. *Elect. Clin Neuroph.* 48. 102-105
- 19) Ewart a: Swinyard, H. Steve White, Harold H. Wolf. Mechanisms of anticonvulsant drugs. *Pharmacology*, Vol 2, 1988.
- 20) Ey Henry , Bernard P., Brisset. Tratado de Psiquiatría. Ed.Masson S.A. Barcelona. España. 1978. 8va.
 - 1) Feria Velasco A., Martínez de Muñoz , Rubio Donadieu. EPILEPSIA: Un enfoque multidisciplinario. Ed. Trillas. México, 1989.
- 22) Fernández-Guardiola A. Modelos Experimentales de Epilepsia. *Psiquiatría* 1986;2:59-68
- 23) Fisher, R.S. Animals models of the epilepsies. *Brain Research Reviews*, 14 (1989) 245-278 Elsevier
- 24) Goddard G.V. Douglas R.M. Does the engram of kindling model the engram of normal long term daily memory?, *Can J. Neurol. Sci* 2 (1975) 385-394.
- 25) Goddard G.V. McNaughton B.L., Douglas R.M. Barnes C.A. Synaptic change in the limbic system: evidence from studies using electrical stimulation with and without seizure activity. *From Limbic mechanisms* Plenum Publishing Corporation 1978.
- 26) Goddard G.V., The kindling model of epilepsy , *Trends Neurosci.* 6, (1983) 275-279.
- 27) Graham V. Goddard Dan C., McIntyre, Curtis K. Leech. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology* 25, 295-330 (1969).
- 28) Harrison, T.R.; Medicina Interna, Ed G Koogan, Rio de Janeiro. 1989.
- 29) Hönack, D. Wahnschaffe, U. Löscher, W. Kindling from stimulation of a highly sensitive locus in the posterior par of the prifor cortex. Comparison with amygdala kindling and effects of antiepileptic drugs. *Br. Res.*538(1991)196-202
- 30) Hönack, D.; Löscher, W. Kindling Increases the Sensitivity of Rats to Adverse Effects of Certain Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 36 (8) 763-771 1995.
- 31) Joy, R.M., The effects of neurotoxicants on Kindling and Kindled seizures. *Fundamental and Applied Toxicology*. 5:41-65 1985
- 32) Kaplan H.I., Sadock B. J. . Compendio de Psiquiatría, Ed. Salvat Editores S.A. México, 1990
- 33) Karpiak, S.E. Graf,L.Rapport,M.M. Antiserum to brain ganglioside produces recurrent epileptiform activity, *Science* 194 (1976) 735-737.
- 34) Katzung, B. G.; Farmacología Básica y Clínica. cap 23 Ed El Manual Moderno. 4a. Edición. México 1993
- 35) Lange, S.C. Neafsey, E.J. Wyler, A.R. Neuronal activity in chronic ferric chloride epileptic foci in cats and monkey. *Epilepsy* 21 (1980) 251-254.
- 36) Lasalle, G.L.G. Amygdaloid kindling in the rat: regional differences and general properties. In J.A. Wada (Ed.), *Kindling II*, Raven. NY 1981, pp. 31-47.
- 37) Lollner, Daurell, Síndrome de Lennox. Ed Espaxs España, 1967.

- 38) Löscher W., Experimental models for intractable epilepsy in non-primate animal species. En Schmidt,D., Morseli. Intractable epilepsy: Experimental and Clinical aspects, Raven Press Ny, pp 25-37
- 39) Löscher,W.; Rundfeldt,C.; Dagmar,H. Pharmacological Characterization of phenytoin-resistant amygdala-kindled rats, a new model of drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy research*, 15 (1993)207-219.
- 40) Lothman, E.W., Williamson, J.M. Van Landingham , K.E. Intraperitoneal Phenytoin suppressed kindled responses: effects on motor and electrographic seizures. *Epilepsy Res.* 1991. 9 11-18
- 41) Maher, B. Principios de Psicopatología: Un enfoque experimental. Mc Graw Hill, México 1989
- 42) Mana, M.J., Kwon Kim, C. Pinel, J.P.J. Jones, C.H. Contingent Tolerance to the Anticonvulsant Effects of Carbamazepine, Diazepam and Sodium Valproate in Kindled Rats. *Pha. Bioch. Beha.* 41 121-126 1991
- 43) McCormick, D.A., Connors, B.W. Lightall,J.W. Prince D.A., Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny Stellate neurons of the neocortex, *J. Neurophysiol.*, 54 (1985) 782-806
- 44) McIntyre D.C. Racine R. J. Kindling mechanisms: current to progress on an experimental epilepsy model. *Progress in Neurobiology* Vol 27 pp1-12 1986.
- 45) McNamara, J., Development of New Pharmacological Agents for Epilepsy: Lessons from the Kindling Model. *Epilepsia* 30 (suppl 1) S13-S18 1989.
- 46) McNamara, J., Kindling: an animal model of complex patial epilepsy, *Ann Neurol*,16 (Suppl.) (1984) 72-76
- 47) Mellanby,J. Hawkings, Mellanby, H., Rawlins, J.N.P., Impey, M.E., Tetanus toxin as a tool for studying epilepsy, *J pysiol.*, 79 (1984) 207-215.
- 48) Mody I. The molecular basis of Kindling. *BrainPathology* 3:395-403 (1993).
- 49) Morimoto, K. Sato, H, Sato, K. Sato, S. Yamada, N. BW1003C87, phenytoin and carbamazepine elevate seizure threshold in the rat amygdala-kindling model of epilepsy *Eur. J. of Pharm.* 339 (1997) 11-15
- 50) Nadler, V. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci.*, 29 (1981) 2031-2042.
- 51) Nakamura, J. Anraku, T. Shirouzu, M Iwashita, Y. Nakazawa, Y. Effects of Indelozazine HCl on Kindled Amygdaloid Seizures in Rats: Comparison sith Effect of Phenytoin, Diazepam, Ethanol, and Imipramine *Pha. Bioch. Beha.* 45 445-450 1993
- 52) O'leary, J.; Goldring, S.; Science and Epilepsy: Neuroscience Gains in Epilepsy Research. NY Raven Press 1990
- 53) OMS WHO Press Releases, Fact Sheets and Features can be obtained on Internet on the WHO home page <http://www.who.ch/> Dec 2000
- 54) Pancheri Paolo. Manual de Psiquiatria Clínica, Ed Trillas México, 1979.
- 55) Paxinos,G., Watson,C.H., The rat Brian in Stereotaxic Cordinates, Academic Press, Sydney 1982

- 56) Piotr Wlaz, Wolfgang Löscher. The role of the technical, biological, and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. V. Lack of seasonal influences on amygdala kindling in rats. *Epilepsy Res.* 16 (1993) 131-136.
- 57) Pippinger C.E.; Kiffin, J.; Henn, K. Antiepileptic drugs: Quantitative Analysis and Interpretation. NY Raven Press 1980-
- 58) Porter, R.J. History of Development of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1984, 25 Suppl 1 654-655
- 59) Purpura, D.P.; Penry, J.K.; Tower, D.B.; Woodbury, D.M.; Walter, R.D.; Experimental Models of Epilepsy, NY Raven Press, 1982.
- 60) Racine R. Kindling: The first Decade. *Neurosurgery* Vol 3 No 2 1978.
- 61) Racine, R. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 32:281-294, 1972.
- 62) Racine, R., Burnham, W., Gartner, J.G. First trial motor seizures triggered by amygdaloid stimulation in the rat. *Elect. Clin Neuroph.* 35:487-494. 1973.
- 63) Racine, R., Burnham, W., Gartner, J.G. Levitan D. Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation: Strain and interstimulation interval effect. *Elect. Clin Neuroph.* 38:355-365. 1973.
- 64) Racine, R.J., Livingston, K., Joaquin, A. Effects of procaine hydrochloride, diazepam and diphenylhydantoin on seizure development in cortical and subcortical structures in rats. *Electroenceph. Clin. Neur.* 38 355-365. 1975
- 65) Reigel, S.A.; Dailey, J.W.; Jobe P.C. The Genetically epilepsy-prone rat: an overview of seizure-prone characteristics and responsiveness to anticonvulsant drug. *Life Sci.* 39 (1986) 763-771
- 66) Remler, M.P., Marcussen, W.H., Systemic focal epileptogenesis, *Epilepsia*, 27 (1986) 35-42.
- 67) Remler, M.P., Sigvardt, K., Marcussen, W.H., Pharmacological response of surgically derived focal epileptic lesions, *Epilepsia*, 27 (1986) 671-677.
- 68) Rundfeldt, C., Hönack, D., Löscher, W. Phenytoin potently increases the threshold for focal seizures in amygdala-kindled rats. *Neuropharmacology*, Vol. 29. No. 9, pp 845-851 1990
- 69) Rundfeldt, C., Wlaz, P., Löscher, W. Anticonvulsant activity of antagonist for the NMDA receptor-associated glycine site in the kindling model of epilepsy. *Br. Res.* 653 (1994) 125-130
- 70) Sharief, M., C. Viteri, E. Ben-Menachem, M. Weber, R. Reife, G. Pledger, R. Karim. Double-blind, placebo-controlled study of topiramine in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 25 (1996) 217-224.
- 71) Stark L.G., Albertson T.E., Joy R.M. Pignian He. Streisand J. The acquisition of a kindled response in developing rats using 24-h intertrial intervals. *Developmental Brain Res.* 24 (1986) 291-294.
- 72) Stark L.G., Peterson S.L., Albertson T.E. Pharmacological and toxicological evaluation of potential antiepileptic drugs in the kindling model of epilepsy. *Kindling 4* Edited by J.A. Wada. Plenum Press, NY. 1990.
- 73) Stein, J.H., Cline, M.J., Medicina Interna. Salvat Editores, España 1984.
- 74) Steven C. Schachter. Treatment of Seizures. The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy Ch 3. Academic Press. 1997

- 75) Susuki, Y. Wang, L. Edge, J. Mimaki, T. Walson, P.D. Anticonvulsant Tolerance to Clonazepam in Amygdala Kindled Rats: Clonazepam Concentrations and Benzodiazepine Receptor Binding. *Neuroph.* 33 No 7 pp 869-874, 1994
- 76) Theobald, w. Kunz, H. The Pharmacology of antiepileptic 5-carbamul-5H-dibenzo(b,f)azepin. *Arzneim. Forsch.*, 13:122-125 1963
- 77) Wada, J.A., Osawa, T., Mizoguchi, T., Recurrent spontaneous seizure state induced by prefrontal kindling in Senegalese baboons (papio papio) *Can., J Neurol Sci.*, 2:447-492, 1975
- 78) Wada, J.A., Sato M. Generalized convulsive seizures induced by dality electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features, *Neurology*, 24:565,574, 1974
- 79) Wada, J.A., Sato, M., Wake, A., Green, J.R., Trpoupin, A.S. Prophylactic effects of Phenytoin, Phenobarbital and Carbamazepine examined in kindling cat preparation. *Arch Neurol* 33, 426-434.
- 80) Weiss, S.R.B. Post, R.M. Sohn, E. Berger, A. Lewis, R. Cross-tolerance between carbamazepine and valproate on amygdala-kindled seizures. *Epilepsy Research* 16 (1993) 37-44
- 81) Wise, R.A., Chinerman, J., Effects of Diazepam and Phenobarbital on electrically-induced amygdaloid seizures and seizure development. *Exp Neurolo.* 45 355-363
- 82) Woodbury, P.; Pippinger, C.E. Antiepileptic Drugs NY Raven Press 1982.
- 83) Yamada N. Bilkey D.K. Nifepidine has paradoxical effects on the development of kindling but not on kindled seizures in amygdala-kindled rats. *Neuropharmacology* Vol 30, No. 5 pp 501-505, 1991.
- 84) Zoe Dennison, G. Campbell Teskey, Donald P. Cain. Persistence of Kindling: Effect of partial kindling, retention interval, kindling site, and stimulation parameters. *Epilepsy Res* 21 (1995) 171-182