

01921
155



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

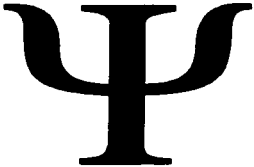
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**"EJECUCIÓN DE RATAS CON EPILEPSIA GENERALIZADA
VARIEDAD AUSENCIAS DE ORIGEN GENÉTICO (GAERS)
EN TAREAS DE APRENDIZAJE"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A :
ESPERANZA MELÉNDEZ HERRERA**



MEXICO, D.F.

FEBRERO, 2003



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.

PAGINACIÓN DISCONTINUA

Resumen

Las crisis no convulsivas generalizadas de ausencias están caracterizadas por la ocurrencia de descargas espiga-onda bilaterales sincrónicas asociadas a una interrupción súbita de la actividad. El modelo de ratas GAERS (ratas con epilepsia de ausencias de origen genético de Estrasburgo) refleja muchas de las características de la patología observadas en humanos. Durante la ocurrencia de las descargas espiga-onda estas ratas muestran inmovilidad e incapacidad para responder a los estímulos que se les presentan. Esta cepa incluye ratas epilépticas (EPI), y ratas no epilépticas (NO EPI). Existe evidencia contradictoria acerca de las alteraciones cognoscitivas en los sujetos que padecen crisis de ausencias. En este trabajo se analizó la ejecución de ratas GAERS jóvenes en tres tareas conductuales, las cuales requieren habilidades cognitivas diferentes. Fueron evaluadas 36 ratas macho, 24 de las cuales pertenecieron a la cepa GAERS (12 a la colonia EPI y 12 a la colonia NO EPI), y 12 a la cepa Wistar UNAM. Ellas fueron entrenadas en una tarea de alternancia espacial en laberinto T, en una tarea de navegación de lugar en laberinto de agua y en una tarea de evitación pasiva; en un diseño contrabalanceado. Nuestros resultados no indican diferencias significativas en el número de sesiones requerido por los sujetos para aprender la tarea de alternancia espacial, sin embargo, los sujetos control UNAM tardaron significativamente más tiempo para llegar al compartimiento con reforzador. Por su parte, en las otras tareas evaluadas no existieron diferencias significativas entre los tres grupos evaluados. Estos resultados sugieren que las alteraciones genéticas en los sujetos epilépticos no interfieren con las funciones cognitivas evaluadas en el presente trabajo.

Summary

Generalized non-convulsive absence seizures are characterized by the occurrence of synchronous and bilateral spike and wave discharges (SWD) that are concomitant with behavioral arrest. The GAERS (Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg) model suitably mimics the human pathology. During SWD these rats show immobility and null responsiveness to sensory stimuli. This strain includes epileptic (EPI), and non-epileptics subjects (NON-EPI). There is contradictory evidence regarding cognitive deficits in subjects with absences. We analyzed the performance of young GAERS subjects in three different behavioral tasks, which involve different cognitive strategies. Thirty six young male rats were tested, 24 of which belong to the GAERS strain (12 EPI and 12 NO EPI), and 12 to UNAM-Wistar strain. They were trained in a spatial alternation task in a T-maze, in a place navigation task in a water maze, and in a passive avoidance task, in a counterbalanced design. There were no significant differences in the number of sessions required by rats to learn the spatial alternation task. However, UNAM controls were significantly slower to leave the start box than GAERS strain subjects and also to reach the goal box. In the other tasks, no significant differences among the groups were found. These results suggest that the genetic impairments in these subjects do not interfere with cognitive function involved in these tasks.

Agradecimientos:

A mi **madre**...quien más que apoyo ha sido siempre el pilar de mi existencia

A mi familia...quien siempre ha confiado en mí y me ha apoyado incondicionalmente

A Bryan...quien hacía falta en mi vida

A mis amigos Isabel, Liliana, Alejandra, Carmen, Mara, Ada, Lulú, Rita...con quienes comparto la aventura de vivir

Al Dr. Roberto Prado Alcalá...quien me acogió amablemente como estudiante

A todos los miembros del comité tutorial por su ayuda para convertir este trabajo en una realidad

Y muy especialmente a mis compañeros del laboratorio de Plasticidad Cerebral: Tere Montiel, Oscar Galicia, César Casasola, Eduardo Calixto, Geraldine Niño, Angélica Zepeda y Ma. de la Luz Palacios, quienes me permitieron compartir con ellos el sueño de la investigación

Y por supuesto al Dr. Simón Brailowsky, responsable del trabajo y de mi entrada en el maravilloso mundo de la ciencia

V

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	1
II- ANTECEDENTES	3
A- EPILEPSIA	3
1- Algo de Historia.....	3
2- Una Definición.....	4
3- Generalidades.....	4
4- Clasificación de las Epilepsias.....	5
B- EPILEPSIA DE AUSENCIAS	9
1- Manifestaciones Clínicas.....	10
2- Aspectos Electroencefalográficos y Fisiopatología.....	11
3- Aspectos Farmacológicos.....	13
4- Aspectos Genéticos.....	13
C- MODELOS EXPERIMENTALES DE AUSENCIAS	15
D- MODELO EXPERIMENTAL GAERS (Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg)	18
1- Manifestaciones Clínicas y Electroencefalográficas.....	19
2- Anatomía y Fisiopatología de las Crisis de Ausencias.....	23
3- Aspectos Farmacológicos.....	28
4- Aspectos Genéticos.....	29
5- Estudios Conductuales en GAERS.....	29
E- COGNICIÓN Y EPILEPSIA	32
1- Epilepsia, Crisis y Habilidades Cognoscitivas.....	33
2- Efecto de los fármacos antiépilépticos (FAEs) sobre la Cognición.....	36
3- Factores psicosociales asociados a las crisis.....	37
F. APRENDIZAJE Y MEMORIA	39
1- Aprendizaje.....	39
a- Teorías del Aprendizaje.....	39
a.1- Teorías Cognitivas.....	39
a.1.1- Mapas Cognitivos.....	40
a.2- Teorías Mecanicistas.....	40
a.3- Teorías del Análisis Conductual.....	41
b- Aprendizaje Asociativo.....	41
b.1- Condicionamiento Clásico.....	41
b.2- Condicionamiento Instrumental.....	41
b.2.1- Reforzador.....	42
2- Memoria.....	42
a- Memoria a corto plazo.....	43
b- Memoria a largo plazo.....	44
G. PARADIGMAS CONDUCTUALES EN ANIMALES	45
1- Navegación espacial.....	45
a- Alternancia espacial en laberinto T.....	47
b- Navegación de lugar en laberinto de Agua.....	47
2- Conducta de evitación.....	48
a- Evitación pasiva.....	48

VI

III- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	49
IV- HIPÓTESIS.....	51
V- OBJETIVOS.....	51
VI- ANIMALES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
VII- RESULTADOS.....	59
VIII- CONCLUSIONES.....	67
REFERENCIAS.....	73

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia constituye uno de los desórdenes cerebrales más recurrentes y enigmáticos en la historia de la humanidad. Considerada como una enfermedad sagrada, desde tiempos inmemoriales ha sido objeto de gran expectación por parte de las sociedades que la padecen.

Esta enfermedad es en realidad un complejo neurológico constituido por numerosos síntomas y signos cuya característica fundamental es la recurrencia de crisis epilépticas de surgimiento espontáneo.

Dichas crisis epilépticas están constituidas por patrones de disparo anormales, excesivos y sincrónicos de neuronas localizadas de manera predominante en la corteza cerebral, cuyo carácter anormal es intermitente y autolimitado.

Más aún, parte de la diversidad que caracteriza la expresión clínica de las crisis deriva de la región donde se localiza el daño, de sus propiedades celulares intrínsecas (genéticas), así como de la actividad sináptica presente (Brailowsky et al., 1997).

Sin embargo, la epilepsia es más que crisis, involucra muchos aspectos, diferentes para cada individuo, los cuales contribuyen al deterioro en su calidad de vida intelectual y social.

Así, el manejo interdisciplinario de cada tipo de epilepsia se vuelve necesario, no sólo para conocer más acerca del fenómeno, sino para proporcionar al paciente un tratamiento más eficaz que no termine con la desaparición de las crisis, sino que contribuya a su readaptación psicosocial y a su mejor desempeño.

La epilepsia ha sido un padecimiento relacionado consistentemente con problemas cognoscitivos debido a su naturaleza agresiva al tejido neural y al estado conductual del sujeto. Existen numerosos estudios que muestran que las crisis inducen alteraciones transitorias y permanentes en el cerebro. Sin embargo, su cuantificación a menudo se torna confusa debido a los efectos de los fármacos antiepilépticos (FAE's) en humanos y a las manipulaciones experimentales en los modelos animales.

Existe un tipo de epilepsia generalizada caracterizado por periodos de ausencias con pérdida de la conciencia e inhabilidad asociados con descargas espiga-onda sobre toda la corteza. Tales accesos de ausencias son dependientes del estado conductual del sujeto y duran entre 3 y 30 segundos, presentándose varias veces al día. Debido a su naturaleza, en algunos casos este tipo de epilepsia ha sido relacionado con dificultades atencionales y de aprendizaje. Sin embargo, en algunos otros estudios tal déficit no ha sido observado.

Dado que este es un tipo de epilepsia que se presenta predominantemente durante la infancia y adolescencia, parece necesario estudiar de manera más detallada su posible repercusión en el desempeño cognoscitivo y social de los sujetos que lo padecen.

El surgimiento de modelos animales capaces de reflejar de manera adecuada las características del padecimiento han resultado de vital importancia en tanto evitan las confusiones asociadas a la administración de los fármacos prescritos.

Existe un modelo denominado GAERS (Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg), el cual constituye el más adecuado para evaluar el aspecto cognoscitivo de la epilepsia de ausencias debido a su carácter genético.

Este modelo cumple con todos los criterios de la epilepsia de ausencias, por lo que fue utilizado en el presente trabajo para evaluar la ejecución de los sujetos con este tipo de epilepsia en tres tipos de tareas, las cuales involucran diversas habilidades cognoscitivas.

II. ANTECEDENTES

A- EPILEPSIA

1- Algo de historia

La palabra epilepsia se deriva del verbo griego *epilambanein* (que significa "ser atacado", "ser tomado por"), de ahí el término "ataques epilépticos" (Engel y Pedley, 1997) tan común en nuestra sociedad.

Tal terminología se deriva de la noción todavía más antigua acerca de que todas las enfermedades representaban ataques de los dioses o espíritus demoníacos, generalmente como un castigo. Siendo las crisis epilépticas el ejemplo más vívido de una posesión demoníaca, la epilepsia fue considerada como la "enfermedad sagrada" (Engel y Pedley, 1997).

Sin embargo, la epilepsia ha tenido estrecha relación también con fenómenos como la magia y la superstición, inculcándole incluso poderes sobrenaturales proféticos (Brailowsky, 2000), siempre en función de la sociedad y el momento histórico que atravesaban.

Tal vez la primera descripción detallada de las características clínicas de la epilepsia o *Antashubba* (que en sumerio significaba "enfermedad de las caídas") se remonta al reinado de Adad-Aplaidina (1067 a 1047 A.C.). En un documento de esta época se hace una descripción acuciosa de lo que ahora llamamos crisis generalizadas tónico-clónicas y de tipo ausencia, así como de algunos fenómenos desencadenantes, podrómicos y postictales (Rubio, 1997).

Y no fue sino hasta por lo menos 600 o 700 años más tarde (400 A.C.) que Hipócrates se refiere a lo que hasta ese momento se conocía como la "enfermedad sagrada". A su respecto afirma: *"Ella no parece más sagrada ni más divina que las otras, tiene la misma naturaleza que el resto de las enfermedades, y por origen las mismas causas que cada una de ellas. A los hombres les causa asombro, pues no se parece en nada a las enfermedades ordinarias"* (Rubio, 1997). Por otra parte, Hipócrates fue el primero en señalar que la epilepsia era una enfermedad del cerebro que debía ser tratada mediante dietas y drogas, y no como una manifestación religiosa.

A pesar de estos adelantos, durante siglos prevalecieron criterios erróneos, especialmente acerca de su naturaleza divina o demoníaca, independientemente de sus manifestaciones clínicas (Rubio, 1997).

Aún en nuestros días la epilepsia es una enfermedad no completamente comprendida en la que además del padecimiento, el estigma social se convierte en un enemigo poderoso del paciente, quien a menudo sigue siendo discriminado y aislado en las escuelas, empleos y aún dentro del mismo seno familiar.

Así, desde siempre, la epilepsia ha sido y es una enfermedad que provoca alejamiento o reverencia, temor o atracción, curiosidad o rechazo. Es un padecimiento que puede afectar a cualquiera que posea un sistema nervioso, por lo que su historia filogenética es antiquísima y su porvenir inmenso (Brailowsky, 2000).

Pero ¿qué es en realidad la epilepsia?, ¿cuáles son sus manifestaciones?

2- Una definición

De acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epilepsia se define como una afección crónica, de etiologías diversas, caracterizada por la repetición de crisis debidas a la descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), independientemente de los síntomas clínicos o paraclínicos eventualmente asociados (Feria, 1989; Brailowsky, 2000).

3- Generalidades

La epilepsia entonces, es el resultado de un desorden en la actividad neuronal a nivel cerebral de carácter recurrente que la hace crónica.

Se señala comúnmente que tales crisis son resultado de una presencia excesiva de mecanismos excitatorios o bien de una escasez de mecanismos inhibitorios, sin embargo, como veremos a continuación, esto constituye una simplificación.

Para que se presente un fenómeno epiléptico dos elementos fisiológicos son esenciales. El primero implica una anomalía en la excitabilidad neuronal que surge de mecanismos que afectan la depolarización y repolarización de la membrana, mientras el segundo implica un defecto de la red celular, el cual es el resultado de integración neuronal aberrante, sincronización anormal de

poblaciones neuronales y propagación de las descargas epilépticas dentro de las rutas neurales (Engel y Dedley, 1997).

De hecho, tal rompimiento del equilibrio del tejido neural normal ha sido postulado depender tanto de la actividad sináptica presente, como del estado intrínseco (determinado genéticamente) de la célula (Brailowsky, 1997).

La manifestación clínica de estos sucesos neuronales anormales depende entonces de la región cerebral afectada y de las características de sus diferentes poblaciones celulares (neuronales y no neuronales). Así, una crisis que involucra neuronas del área motora presentará como sintomatología asociada movimientos involuntarios de la región corporal representada dentro del foco epiléptico.

Aún cuando la epilepsia puede originarse por diversas causas, entre las que se encuentran las de tipo traumático, vascular, tumoral o como resultado de un padecimiento neurológico, en la actualidad es posible señalar que todo padecimiento epiléptico depende tanto de factores genéticos como ambientales lesionales adquiridos, variando la contribución relativa de estos dos mecanismos etiológicos en función del tipo de epilepsia (Brailowsky, 1997; 2000).

Resulta conveniente recordar que la clasificación de crisis epilépticas incluye las manifestaciones clínicas y los trastornos electroencefalográficos, pero no incluye otras características como etiología o región dañada, por lo que se afirma que la epilepsia es más que crisis, constituye todo un conjunto de manifestaciones psicológicas, sociales y neurológicas asociadas a la región dañada que deben ser tomadas en cuenta.

4- Clasificación de las epilepsias

Existen numerosas clasificaciones de las epilepsias, siendo la más general la que divide las crisis de acuerdo con sus manifestaciones clínicas y su traducción electroencefalográfica en dos grandes grupos. Tal clasificación propuesta y aprobada por la ILAE en 1989 y vigente hasta nuestros días, incluye el grupo de crisis parciales (focalizadas) y el de crisis generalizadas, cuyas características más sobresalientes se enuncian en el siguiente cuadro:

Cuadro 1. Clasificación de Crisis Epilépticas

1. Crisis Parciales (Focales o Locales)

En este tipo de crisis el primer evento clínico y electroencefalográfico señala la activación de un grupo neuronal en uno o en ambos hemisferios. Tales crisis pueden clasificarse teniendo en cuenta si se altera la conciencia o no. Cuando la conciencia no se altera, la crisis se clasifica como parcial simple; cuando se altera, la crisis se clasifica como parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma o una crisis parcial simple puede transformarse en una compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia pueden presentarse alteraciones de conducta como automatismos. Igualmente, una crisis parcial simple puede progresar a una generalizada. La alteración de la conciencia se define, para fines de esta clasificación, como la incapacidad para responder normalmente a estímulos externos, por alteración de la vigilia o de la capacidad de la respuesta. Hay evidencia de que las crisis parciales simples generalmente se inician en un hemisferio (unilateral); en cambio, las crisis parciales complejas suelen tener representación hemisférica bilateral.

Así, las crisis parciales pueden clasificarse dentro de los siguientes grupos fundamentales:

- 1.1. Crisis parcial simple (sin alteración en la conciencia)
- 1.2. Crisis parcial compleja (con deterioro de la conciencia; algunas veces puede comenzar con sintomatología simple)
- 1.3. Crisis parciales que evolucionan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTG con inicio parcial o focal)

2. Crisis Generalizadas (Convulsivas o No Convulsivas)

Las crisis generalizadas son aquéllas en las que la primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es el principio bilateral. Dentro de tal clasificación general es posible ubicar a los siguientes tipos:

- 2.1. Crisis de ausencias
- 2.2. Ausencias que progresan en convulsiones tónico-clónicas generalizadas
- 2.3. Crisis tónicas
- 2.4. Crisis tónico-clónicas
- 2.5. Crisis atónicas

Asimismo, existe otra clasificación de las epilepsias que toma en consideración no únicamente sus manifestaciones clínicas y electroencefalográficas, sino también otras características como tipo de crisis, patrón de recurrencia, edad de comienzo, signos neurológicos y psicológicos asociados, antecedentes familiares y pronóstico. Esta clasificación propuesta también por la ILAE tiene como objetivo identificar signos y síntomas que pueden presentarse asociados comúnmente en síndromes con características pronósticas importantes (**Cuadro 2**).

Los síndromes epilépticos se dividen de manera general, de acuerdo con su etiología en idiopáticos y sintomáticos, y de acuerdo con su presentación en focales o generalizados, al igual que las crisis epilépticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A las epilepsias o síndromes idiopáticos se les aplica el término de benignos en tanto no están asociados con lesiones cerebrales, con otras anomalías neurológicas además de las crisis, ni con deterioro cognoscitivo. En este tipo de síndromes las crisis tienden a ser autolimitadas o a responder fácilmente al tratamiento antiepiléptico. Además, en este grupo los factores genéticos tienen gran peso, y las manifestaciones epilépticas están relacionadas con la edad.

Por su parte, los síndromes sintomáticos son aquellos en los cuales las crisis son la consecuencia de una lesión identificada u otra etiología específica. También se les conoce como epilepsias secundarias .

Esta clasificación constituye un avance en el pronóstico y tratamiento de las epilepsias, sin embargo, algunas generalizaciones tienden a excluir notables características, como la presencia de cierto grado de deterioro cognoscitivo en las epilepsias idiopáticas, por lo que su utilización ha de realizarse con cautela.

Cuadro 2. Clasificación Internacional de Síndromes Epilépticos

<p>1. Epilepsias Relacionadas con su Localización (Focal, Local o Parcial)</p> <p>1.1 Idiopáticas (inicio relacionado con la edad)</p> <p>1.1.1 Epilepsia infantil benigna con puntas centro temporales</p> <p>1.1.2 Epilepsia infantil con paroxismos occipitales</p> <p>1.1.3 Epilepsia primaria de la lectura</p> <p>1.2 Sintomáticas (epilepsia de etiología específica)</p> <p>1.2.1 Epilepsia parcial continua (Síndrome de Kojewnikow)</p> <p>1.2.2 Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas)</p> <p>1.2.3 Síndromes relacionados con localizaciones anatómicas:</p> <p>1.2.3.1 Epilepsia del lóbulo temporal</p> <p>1.2.3.2 Epilepsia del lóbulo frontal</p> <p>1.2.3.3 Epilepsia del lóbulo parietal</p> <p>1.2.3.4 Epilepsia del lóbulo occipital</p> <p>1.3. Criptogénicas (presumiblemente sintomáticas pero con etiología incierta)</p> <p>Se definen por tipo de crisis, características clínicas y localización anatómica</p> <p>2. Epilepsia y Síndromes Generalizados</p> <p>2.1 Idiopáticas (inicio relacionado con la edad)</p> <p>2.1.1 Convulsiones neonatales familiares benignas</p> <p>2.1.2 Convulsiones neonatales benignas</p> <p>2.1.3 Epilepsia mioclónica benigna de la niñez</p> <p>2.1.4 Epilepsia ausencias infantiles (pionclepsia)</p> <p>2.1.5 Epilepsia ausencias juveniles</p> <p>2.1.6 Epilepsia mioclónica juvenil</p>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 2.1.7 Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar
- 2.1.8 Epilepsia idiopáticas generalizadas no bien definidas
- 2.1.9 Epilepsia con crisis precipitadas por modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas)
 - 2.2 Criptogénicas y/o sintomáticas
 - 2.2.1 Síndrome de West
 - 2.2.2 Síndrome de Lennox-Gastaut
 - 2.2.3 Epilepsia con crisis mioclono-estéticas
 - 2.2.4 Epilepsia con ausencias mioclónicas
 - 2.3 Sintomáticas
 - 2.3.1 Etiología no específica
 - 2.3.1.1 Encefalopatía mioclónica temprana
 - 2.3.1.2 Encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión
 - 2.3.1.3 Otras epilepsias generalizadas sintomáticas no bien definidas
 - 2.3.2 Síndromes específicos. Crisis convulsivas que pueden complicar otras enfermedades donde las crisis son un dato predominante
 - 2.3.2.1 Malformaciones
 - 2.3.2.2 Heredo-metabólicas
- 3. Epilepsia y Síndromes Indeterminados (Focales o Generalizados)
 - 3.1 Con ambas, crisis focales y generalizadas
 - 3.1.1 Crisis neonatales
 - 3.1.2 Epilepsia mioclónica severa de la niñez
 - 3.1.3 Epilepsia con espiga-onda continua durante el sueño de ondas lentas
 - 3.1.4 Afasia epiléptica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)
 - 3.1.5 Otras epilepsias no definidas
 - 3.2 Con datos focales o generalizados equivocados
 - 3.2.1 Crisis nocturnas tónico-clónicas donde no se puede establecer una semiología
- 4. Síndromes especiales
 - 4.1 Crisis relacionadas a situaciones especiales
 - 4.1.1 Convulsiones febriles
 - 4.1.2 Crisis aisladas o *status epilepticus* aislado
 - 4.1.3 Crisis relacionadas solo a eventos tóxicos o agudos tales como alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetónica, etcétera

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B- EPILEPSIA DE AUSENCIAS

Las epilepsias de ausencias son síndromes electroclínicos cuya característica esencial es la presencia de crisis generalizadas de ausencias asociadas con una interrupción súbita de la actividad, así como con descargas espiga-onda registradas sobre toda la corteza.

Aunque existen descripciones detalladas de este tipo de epilepsia temprano en la historia (Rubio, 1997), parece ser que la descripción más completa conocida es la proporcionada en el siglo XVIII por Poupert. En un informe a la Real Academia de Ciencias en 1705, él apunta al referirse a una paciente: *"ante la proximidad de un ataque, ella podría sentarse en una silla, inmóvil y con los ojos abiertos, y no recordar más tarde haber caído en este estado. Si hubiera comenzado a hablar y el ataque la interrumpiera, ella continuaría su plática en el punto en el que se detuvo, creyendo haberlo hecho continuamente"* (Referido en Stefan y Snead, 1997).

Esta excelente descripción fue posteriormente ampliada por Esquirol (1938) al señalar que estos accesos podrían darse en estados tan diferentes en una misma persona como durante la comida, la lectura o incluso caminando (Referido en Loiseau, 1992).

Desde finales del siglo XVIII las epilepsias de ausencias fueron conocidas también como *"petit mal"*, clasificación realizada por Tissot para referirse a los accesos de un niño de 14 años entre las crisis convulsivas generalizadas, denominadas por él mismo como *"grands acces o grand mal"*.

Más tarde fue descubierto el correlato electroencefalográfico característico de las ausencias, los paroxismos espiga-onda (Gibs y Gibs, 1935. Referido en Snead, 1995).

En la actualidad, las crisis generalizadas de la variedad de ausencias son definidas como accesos de pérdida de la conciencia de comienzo y término abrupto asociados con ráfagas de descargas espiga-onda bilaterales y sincrónicas de 3 Hz, de duración variable entre 3 y 30 seg (Snead, 1995).

1- Manifestaciones Clínicas

Tales crisis se manifiestan clínicamente entonces, como una interrupción súbita de la actividad, con la mirada fija en el vacío, así como con la inhabilidad para responder a cualquier tipo de estímulos y para recordar los eventos ocurridos durante la crisis. Dichos accesos, se pueden acompañar ocasionalmente, como mencionan autores como Penry (1975) y Lockman (1989), con la presentación de automatismos y cierta pérdida del tono corporal con un componente mioclónico (Referido en Snead, 1992).

Las crisis de ausencias pueden ser típicas o atípicas, y es posible distinguir diferencias notables entre ellas. Los pacientes con crisis atípicas tienen una probabilidad mayor de presentar retardo mental o retraso en el desarrollo, otros tipos de crisis incluso parciales, así como anomalías electroencefalográficas interictales; mientras los que padecen las ausencias típicas tienden a presentar automatismos con mayor probabilidad, además de ser los accesos de ausencias más cortos en comparación con las ausencias atípicas (Holmes, 1987).

Para fines del presente trabajo serán consideradas únicamente las ausencias típicas. Estas suelen presentarse con mayor probabilidad en la epilepsia infantil, predominantemente en niños y jóvenes de edad escolar, aunque también pueden presentarse esporádicamente en adultos. Tienden a desaparecer con la edad en casi la mitad de los pacientes, mientras en la otra mitad persisten requiriendo medicación antiepiléptica continua (Stefan y Snead, 1997).

Las epilepsias de ausencias pueden clasificarse de acuerdo con sus manifestaciones clínicas y electroencefalográficas en:

Crisis de Ausencias

1. Típicas
2. Atípicas,

y de acuerdo con su edad de comienzo, presentación, pronóstico y rasgos hereditarios en:

Síndromes Idiopáticos Generalizados No Lesionales (Epilepsia de Ausencias)

1. Infantil (Picnolepsia)
2. Juvenil
3. Juvenil Mioclónico
4. Con Ausencias Mioclónicas (Danover, 1998)

2- Aspectos Electroencefalográficos y Fisiopatología

Electrofisiológicamente es posible considerar a las epilepsias de ausencias como síndromes en los cuales las crisis están asociadas con ráfagas de ondas lentas y espigas bilaterales, simétricas y sincrónicas de 3 a 4 Hz (espiga-onda y poliespiga-onda) sobre toda la corteza. El ritmo de base generalmente es normal, si bien es importante considerar que puede ocurrir actividad paroxística, como espigas y espiga-onda. Tal actividad también suele ser regular y simétrica, lo que permite determinar que el paciente usualmente tiene un estado interictal normal sin signos neurológicos o neuroradiológicos (Louiseau, 1992; Marescaux et al., 1992 a y b).

Ahora bien, en cuanto al sustrato anatomofisiológico que subyace a este tipo de crisis es posible comentar que el abrupto inicio y término de las descargas EEG en estas epilepsias generalizadas sugirió, en primera instancia, la posible existencia de una estructura centroencefálica marcapasos que proyectara difusamente hacia la corteza y que pudiera ser responsable de la aparición de dichas descargas sincrónicas y bilaterales. Más tarde, se demostró que es precisamente el tálamo la estructura que en animales experimentales y en humanos origina las descargas espiga-onda, por lo que se ha relacionado consistentemente con la aparición de tales descargas en las crisis de ausencias (Brailowsky, 1989; Tsakiridou, 1995).

De igual manera, el descubrimiento acerca de que la estimulación de algunas regiones discretas de la corteza produce el mismo tipo de descargas espiga-onda, ha llevado a proponer a autores como Gloor (1968) que ambos sistemas centroencefálico y cortical son igualmente importantes en el mecanismo de producción de las descargas espiga-onda generalizadas, surgiendo éstas

precisamente de la interacción anormal entre estos dos niveles del sistema nervioso, lo que se ha denominado hipótesis cortico-reticular (Brailowsky, 1989).

Más aún, existen datos tanto de estudios en animales como en humanos (Williams, 1953. Referido en Snead, 1992) que apoyan tal afirmación de la anormalidad primaria en la unión tálamo-cortical en la epilepsia de ausencias, datos que llevan a considerar al tálamo como una estructura esencial que no solamente origina, generalmente, las descargas típicas de las crisis de ausencias, sino que también forma parte del sistema neuronal que las mantiene.

De manera más específica, en la actualidad es posible determinar las redes neuronales comprometidas en las crisis de ausencias. Autores como Hosford (1995) señalan que tales crisis involucran a neuronas piramidales neocorticales, a neuronas de relevo talámico, así como a neuronas del núcleo reticular del tálamo.

De esta manera, para Gloor (1984), la morfología de las descargas típicas espiga-onda refleja una oscilación de amplio alcance entre las espigas de excitación y las ondas de inhibición en redes neuronales tálamo-corticales mutuamente interconectadas (Referido en Snead, 1992).

Recientemente, gracias a las técnicas modernas de registro intracelular y a los avances farmacológicos, ha sido posible determinar de manera más detallada la anormalidad existente en dicho circuito tálamo-cortical. Debido a que tales descubrimientos han sido realizados en modelos experimentales, principalmente en roedores, dejaremos su descripción detallada al capítulo IV correspondiente al modelo de ausencias utilizado en el presente trabajo.

Por otra parte, la epilepsia ha sido relacionada con disturbios de desarrollo cerebral desde principios de siglo (Alzheimer, 1907; Ranke, 1910. Referido en Meencke, 1985). Particularmente, las epilepsias generalizadas primarias que incluyen las epilepsias de ausencias antes descritas, así como las epilepsias tónico-clónicas, han mostrado cierto grado de inmadurez cortical denominada microdisgenesia. Tal inmadurez es determinada mediante un número incrementado de células nerviosas en ciertas regiones cerebrales como las cortezas frontal y cerebelar, en comparación con sujetos normales. Tal hecho, en adición a la remisión de las crisis con la edad y a lo temprano de su presentación,

ha sugerido que las epilepsias de ausencias pueden incluir disturbios del desarrollo dentro de su fenomenología (Meencke, 1985; Snead, 1992 a y b).

3- Aspectos Farmacológicos

Las crisis de ausencias son eventos únicos en tanto no responden al mismo perfil farmacológico de los otros tipos de epilepsias. En primera instancia, las drogas que son efectivas para las crisis de ausencias, tales como la ethosuximida y la trimetadiona, no lo son para otros tipos de desórdenes epilépticos. Por su parte, fármacos como la fenitoína y la carbamacepina, efectivos en las epilepsias parciales y generalizadas convulsivas, suelen empeorar las crisis de ausencias (Roseman, 1961; Snead y Hosey, 1985. Referido en Snead, 1992).

4- Aspectos Genéticos

Los factores genéticos juegan un papel predominante en la etiología de las epilepsias generalizadas idiopáticas con ausencias típicas. Una historia familiar de epilepsia es encontrada en el 15-44% de pacientes con crisis de ausencias, por lo que ha sido subrayado su carácter genético desde principios de la década de los 60's (Lenox y Lenox, 1960. Referido en Loiseau, 1995).

Sin embargo, numerosos datos clínicos, farmacológicos y fisiopatológicos sugieren que tales epilepsias no constituyen una entidad homogénea. Esto es, existe la posibilidad que dichas crisis estén determinadas por distintos factores tanto genéticos como ambientales (Stefan y Snead, 1997).

Uno de los hallazgos más notables que apoyan tal hipótesis proviene de estudios con gemelos monocigotos en los cuales la concordancia de las crisis no alcanza el 100% (Berkovic, 1987, 1991).

Por otra parte, las epilepsias de ausencias no comienzan siempre a una edad determinada, ni declinan al mismo tiempo ni en todos los pacientes. En algunos su presencia se acompaña por automatismos y otros presentan problemas neurológicos asociados como nistagmus (Watanabe et al., 1984).

Mas aún, investigaciones con modelos genéticos mutantes han revelado que el defecto en al menos un gen aislado es suficiente para producir crisis con descargas espiga-onda e inmovilidad conductual, siendo hasta el momento cinco los cromosomas involucrados (cromosomas 2, 8, 9, 10 y 15) (Noebels, 1997).

Ambas observaciones realizadas tanto en humanos como en modelos animales con crisis de ausencias, han llegado a sugerir que los mecanismos involucrados en la excitabilidad celular que subyacen la generación de las descargas espigonda pueden no ser idénticos (Noebels, 1997).

Asimismo, es posible sugerir que cada mutación en los modelos roedores da lugar a síndromes que difieren en frecuencia de crisis, sensibilidad a los fármacos antiepilépticos y severidad del fenotipo neurológico asociado (Noebels, 1997), tal vez de igual manera que en humanos. De hecho, Janz (1997) propone la existencia de al menos dos tipos de epilepsias de ausencias como síndromes clínica y genéticamente distintos.

C- MODELOS EXPERIMENTALES DE AUSENCIAS

Los modelos animales de epilepsia han incrementado nuestro entendimiento de las bases celulares y moleculares de este padecimiento, además de su repercusión para la vida social y cognoscitiva de los pacientes.

En particular, en la epilepsia generalizada primaria los modelos experimentales han permitido identificar las poblaciones neuronales involucradas y los mecanismos intrínsecos que generan las descargas tálamo-corticales típicas de las crisis de ausencias.

Existen modelos tanto farmacológicos como genéticos de las epilepsias de ausencias. Entre los primeros se incluyen los que inducen las crisis mediante la administración sistémica de γ -hidroxibutirato, penicilina, bajas dosis de pentilentetrazol, THIP (4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo [5,4-c] pyridin-3-ol hydrochloride) y AY-9944 (Snead, 1992c, 1995; Hosford, 1995). Los modelos genéticos, por su parte, pueden ser divididos en dos grupos. En primera instancia, cepas susceptibles a las crisis de manera espontánea cuyo defecto subyacente es de carácter poligénico; y cepas modificadas genéticamente mediante técnicas recombinantes de DNA capaces de provocar defectos en genes aislados suficientes para producir un desorden epiléptico estereotipado (Noebels, 1997).

Ejemplos de modelos poligénicos incluyen la cepa GAERS (Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg) (Vergnes et al., 1982) y la cepa WAG/Rij (van Luijtelaar y Coenen, 1986) también en roedores. Ambas cepas presentan espontáneamente descargas bilaterales sincrónicas de 7 a 11 Hz con inmovilidad conductual y participación tálamo-cortical, además de reflejar el mismo perfil farmacológico de las ausencias en humanos.

Por su parte, los modelos genéticos mutantes incluyen el ratón letárgico (cuya mutación se localiza en el cromosoma 2), el tottering (cromosoma 8), el ducky (cromosoma 9), el mocha (cromosoma 10) y el stargazer (cromosoma 15), revelando de esta manera al menos cinco locus genéticos aislados para el fenotipo de la epilepsia con descargas espiga-onda. Todos estos modelos roedores presentan la morfología electroencefalográfica característica de las ausencias, así como su bloqueo con fármacos específicos antiausencias como la

ethosuximida. Además, estos modelos suelen presentar episodios de crisis motoras focales y ataxia, involucrando otras estructuras como el hipocampo en su manifestación EEG (Kostopoulos, 1992; Noebels, 1997).

Tanto los modelos farmacológicos como los genéticos reflejan en grados variables las características clínicas y EEG del desorden en humanos. Para ser considerados como modelos válidos de ausencias, todos ellos deben cumplir los criterios presentados en el **Cuadro 3**, y en función del grado de similitud con la enfermedad humana, pueden ser clasificados como isomorfos (idénticos a los observados en el hombre), predictivos (con un perfil farmacológico similar al de la afección estudiada) y homólogos (aquellos que dependan de las mismas causas y de los mismos mecanismos que la patología humana) (Brailowsky, 1997).

Cuadro 3. Criterios para los modelos de epilepsia de ausencias

- Pérdida de la conciencia de comienzo y término abrupto asociada con descargas espiga-onda bilaterales sincrónicas
- Registro EEG en corteza frontoparietal y en tálamo
- Predominantes en estados conductuales tranquilos
- Exacerbadas por agonistas GABAérgicos y bloqueadas por sus antagonistas
- Participación tálamo-cortical en su génesis
- Comienzo en la infancia y adolescencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la actualidad, los modelos de ausencias mejor caracterizados son el penicilínico en el gato (Gloor, 1968), el ratón tottering (Kostopoulos, 1992) y la cepa GAERS (Marescaux et al., 1984, 1992 a y b). Todos ellos presentan varias diferencias con las ausencias humanas (frecuencia de las espigas-onda durante una descarga, edad de aparición de las crisis y duración, entre otros factores). Sin embargo, a pesar de estas discordancias, los resultados de los estudios EEG, conductuales y farmacológicos llevan a considerarlos como aceptables, predictivos y quizá en parte homólogos con la patología humana. Por ello, parece adecuado extrapolar los mecanismos fisiopatológicos y las características cognoscitivas y sociales observadas en estos modelos al trastorno epiléptico en el hombre (Brailowsky, 1997).

No obstante, no todos los modelos resultan ser una excelente opción para el estudio de todos los aspectos del padecimiento. El modelo penicilínico en felinos, por ejemplo, ha constituido una herramienta fundamental en el estudio de la

participación tálamo-cortical en las crisis de ausencias, en la identificación de las regiones cerebrales involucradas en la presentación de las mismas, así como en la experimentación de los fármacos útiles. Sin embargo, el carácter temporal de las manifestaciones clínicas y EEG lo hacen poco útil para estudios conductuales a largo plazo, en los que resulta importante investigar la participación de las crisis en el desempeño cognoscitivo y social de los sujetos que las padecen. Además, una de las características de este modelo es la presencia aguda de las descargas por varias horas, lo que imposibilita el empleo de tareas conductuales.

Dentro de estos modelos de ausencias existen algunos que combinan las ausencias con otros tipos de desórdenes epilépticos, como el ratón tottering, quien presenta las ausencias a una frecuencia de 60/hr y a una duración de 1 a 10 seg junto con accesos intermitentes de crisis parciales motoras de 10 a 30 minutos de duración. Tales características en primer lugar restringen los periodos de evaluación conductual posibles, además de dificultar el estudio de la participación de ambos desórdenes en la ejecución del sujeto (Kostopoulos, 1992).

Por ello, el modelo de las GAERS resulta el más adecuado para evaluar el aspecto cognoscitivo en la epilepsia de ausencias, ya que estas ratas presentan las manifestaciones epilépticas de manera espontánea a lo largo de toda su vida y con una frecuencia muy semejante a las de la condición humana desde etapas muy tempranas, como se verá a continuación.

participación tálamo-cortical en las crisis de ausencias, en la identificación de las regiones cerebrales involucradas en la presentación de las mismas, así como en la experimentación de los fármacos útiles. Sin embargo, el carácter temporal de las manifestaciones clínicas y EEG lo hacen poco útil para estudios conductuales a largo plazo, en los que resulta importante investigar la participación de las crisis en el desempeño cognoscitivo y social de los sujetos que las padecen. Además, una de las características de este modelo es la presencia aguda de las descargas por varias horas, lo que imposibilita el empleo de tareas conductuales.

Dentro de estos modelos de ausencias existen algunos que combinan las ausencias con otros tipos de desórdenes epilépticos, como el ratón tottering, quien presenta las ausencias a una frecuencia de 60/hr y a una duración de 1 a 10 seg junto con accesos intermitentes de crisis parciales motoras de 10 a 30 minutos de duración. Tales características en primer lugar restringen los periodos de evaluación conductual posibles, además de dificultar el estudio de la participación de ambos desórdenes en la ejecución del sujeto (Kostopoulos, 1992).

Por ello, el modelo de las GAERS resulta el más adecuado para evaluar el aspecto cognoscitivo en la epilepsia de ausencias, ya que estas ratas presentan las manifestaciones epilépticas de manera espontánea a lo largo de toda su vida y con una frecuencia muy semejante a las de la condición humana desde etapas muy tempranas, como se verá a continuación.

D- MODELO DE EPILEPSIA DE AUSENCIAS (GAERS)

Este modelo experimental proviene de una colonia seleccionada de ratas de Estrasburgo en la cual el 100% de los sujetos presentan crisis recurrentes no convulsivas generalizadas, caracterizadas por descargas espiga-onda bilaterales sincrónicas que se acompañan de inmovilidad conductual, fijación de la mirada, decremento progresivo del tono muscular cervical y algunas veces temblor de vibrisas (Marescaux, 1992 a; Snead, 1992 a).

Tales características fueron observadas en Francia (Vergnes et al., 1982; Marescaux et al., 1984) al hacer un registro EEG de control en ratas Wistar, en el que el 30% de la población las presentó. Debido a ello, decidieron seguir un programa de crianza específico que a través de las generaciones dio como resultado dicha colonia en la que todos los sujetos presentan características EEG y conductuales muy semejantes a las de las crisis de ausencias observadas en humanos.

Para probar tales supuestos, los investigadores de éste y otros grupos de trabajo han realizado una serie de análisis neurofisiológicos, farmacológicos, conductuales y genéticos del fenómeno a través de un gran número de generaciones de ratas epilépticas (denominadas GAERS EPI en el presente experimento) y de ratas de la misma cepa origen que no presentan tales crisis (NO EPI), utilizadas como control. Así, a partir de dichos estudios sistemáticos, en la actualidad es posible demostrar que las descargas espiga-onda presentadas por la colonia de las EPI presentan gran semejanza con los episodios de ausencias de la condición humana.

Estas ratas epilépticas constituyen un modelo de las crisis de ausencias de gran especificidad y validez, ya que a diferencia de algunos otros modelos, cubre todos los requerimientos de la condición clínica (ver **Cuadro 4**), lo que permite extrapolar los resultados a la condición humana de manera más confiable.

Es de esta manera que los estudios realizados en estos sujetos han permitido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos celulares y moleculares que subyacen a este tipo de epilepsia, muchos de los cuales ya han tenido la oportunidad de ser corroborados en pacientes, lo que ha potenciado

tanto el conocimiento clínico-diagnóstico, como el farmacológico de esta epilepsia no convulsiva generalizada, aspecto que sin duda subraya una vez más la gran importancia de la investigación en sujetos experimentales.

Más aún, el estudio de este modelo ofrece la particularidad de evaluar la importancia del aspecto genético del problema a partir del análisis de las diferencias existentes entre los sujetos epilépticos y sus controles no epilépticos, lo que incrementa su relevancia. Por ello, en los siguientes apartados se presentarán algunos de los principales hallazgos experimentales realizados de manera predominante en esta cepa.

Cuadro 4. Características de las GAERS

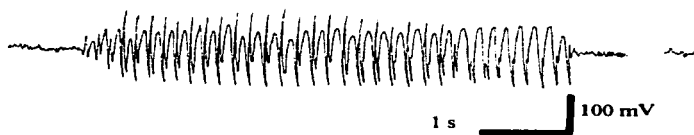
- 1) Descargas espiga-onda de 5 a 15 segundos de duración sobre un EEG de fondo normal, además de inmovilidad y responsividad reducida
- 2) Incremento en la ocurrencia de descargas espiga-onda cuando disminuye la vigilia y decremento de la ocurrencia de las mismas cuando se incrementa tal condición de vigilia
- 3) Reproducibilidad con un desarrollo predecible
- 4) Mejoría de las crisis en respuesta a drogas anti-ausencia específicas tales como la ethosuximida, así como empeoramiento de las crisis con otro tipo de drogas como la carbamazepina y la fenitoína, y potenciación de las descargas mediante drogas que inducen crisis parecidas a las crisis de ausencias
- 5) Perfil de desarrollo único, es decir, las crisis siguen un patrón característico en el que son más prominentes en sujetos en desarrollo
- 6) Mecanismos tálamo-corticales involucrados en la generación de las descargas onda-espiga bilaterales (Marescaux, 1992; Sneed, 1992)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1- Manifestaciones Clínicas y Electroencefalográficas

Las descargas espiga-onda en los sujetos experimentales, lo mismo que en humanos, comienzan y terminan abruptamente sobre un EEG de fondo normal sobre toda la corteza. Su frecuencia media es de 8.8 ± 0.5 Hz (rango de 7-9 Hz). Su voltaje varía de 300 a 1000 μ V y generalmente fluctúa durante las descargas de tres a diez veces sobre los niveles de actividad de línea base (**Figura 1**). Algunas veces tales descargas comienzan con una actividad monofásica de la misma frecuencia y morfología espiga-onda, pero de amplitud más baja.

Genetic absence epilepsy in rats



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

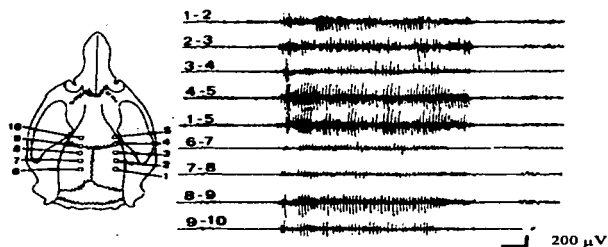
Figura 1. Registro EEG de descargas espiga-onda registradas en el modelo GAERS sobre la corteza cerebral. La barra de la derecha presenta a escala el tiempo en segundos (s) y la amplitud de las descargas en milivoltios (mV) (Modificado de Marescaux et al., 1992)

La duración media de tales episodios de actividad anormal es de 17.2 ± 9.8 seg (rango de 0.5 a 75 seg). Cuando los sujetos son mantenidos en vigilia pasiva, la frecuencia media de las descargas es de aproximadamente 1.3 por minuto, y su duración acumulada por minuto es de 25 ± 8 seg (Vergnes et al., 1982; Marescaux et al., 1992 a).

Tales descargas se acompañan de inmovilidad conductual y movimientos rítmicos de las vibrisas y los músculos faciales. El tono muscular del cuello frecuentemente disminuye, induciendo un lento y gradual descenso de la cabeza. Cuando la descarga se produce mientras el animal está en movimiento, inmediatamente cesa su conducta y la continua hasta que la descarga termina. Durante los accesos de ausencias la responsividad a estímulos sensoriales medios se nulifica, sin embargo, ante estímulos fuertes y sorpresivos las descargas se interrumpen (Vergnes et al., 1982; Marescaux et al., 1992 a y b).

A este respecto, resulta conveniente señalar que las descargas espiga-onda son más prominentes en estado EEG y conductual de vigilia pasiva (60% de su ocurrencia), en particular durante los periodos que preceden al sueño, donde no solamente se vuelven más frecuentes, sino también de mayor duración, en tanto resultan inexistentes durante la vigilia activa. En cuanto a su producción durante los periodos de sueño, resultan más frecuentes durante los primeros minutos del sueño de ondas lentas, volviéndose excepcionales durante la ocurrencia del REM (Lannes, 1988).

Es claro que corticalmente predominan en las regiones frontoparietales más laterales, a 3 mm de la línea media, ya que como se menciona anteriormente, su ocurrencia es bilateral y simétrica (**Figuras 2 y 3**). En contraste con las crisis parciales, este tipo de crisis generalizadas no se generan en un centro localizado, sino que son mantenidas por la actividad anormal de una extensa red neural. Así, es posible observar descargas espiga-onda en estructuras como el núcleo lateral del tálamo (núcleos ventrolateral, posterior y reticular), que generalmente preceden a las descargas observadas en regiones corticales, con un retraso que varía de cero a varios segundos. En contraste, las descargas corticales nunca preceden a las presentadas en el tálamo.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2. Registro EEG de las descargas espiga-onda registradas en toda la corteza de ratas GAERS EPI. A la izquierda se presenta un esquema de la localización de los electrodos sobre la corteza cerebral de rata. A la derecha el registro EEG. Es importante notar su predominancia en las regiones frontoparietales más laterales. La barra de la derecha indica a escala el voltaje y el tiempo (Modificado de Marescaux et al., 1992a).

Asimismo, se han observado descargas espiga-onda en regiones como el estriado, donde aparecen con un retraso después de su manifestación en áreas corticales. Pequeñas descargas también son observadas en el núcleo talámico medial, en el hipocampo lateral y en la región del haz prosencefálico medial, así como en el tegmento mesencefálico y en la sustancia nigra (**Figura 4**).

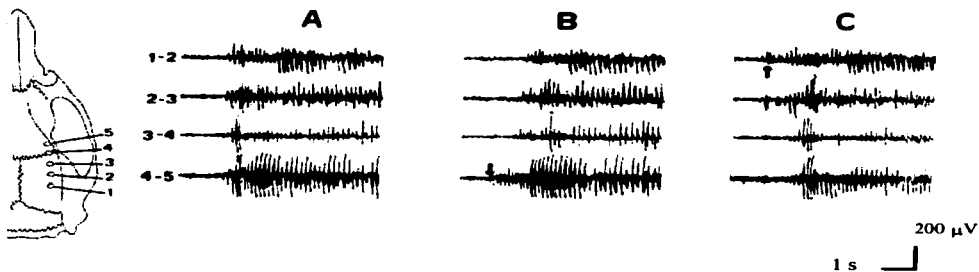


Figura 3. Registro EEG en GAERS EPI. A la izquierda se presenta un esquema de la localización de los electrodos en solo un lado de la corteza. A la derecha se presenta el registro EEG donde es posible notar que las descargas son más amplias en las regiones corticales laterales. En la región inferior derecha se presenta a escala el voltaje y el tiempo (Modificado de Marescaux et al., 1992).

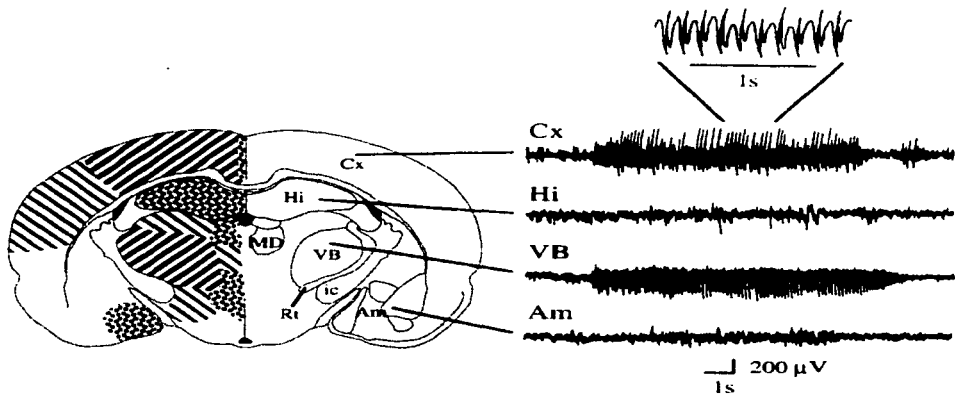


Figura 4. Mapeo de las descargas espiga-onda en GAERS EPI. *Panel izquierdo:* esquema de corte cerebral coronal. *Panel derecho:* Registros EEG simultáneos de la corteza (Cx); hipocampo dorsal (Hi); tálamo ventrobasal (VB); y amígdala (Am). *Región superior:* descargas espiga-onda ampliadas (Modificado de Danober et al., 1998)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2- Anatomía y Fisiopatología de las Crisis de Ausencias

Antes de determinar las anomalías tálamo-corticales que subyacen a las crisis de ausencias conviene revisar la anatomía y fisiología involucradas en la presentación de las mismas.

El tálamo es una estructura clave en el sistema nervioso central capaz de mediar el paso de la información sensorial de la periferia a la corteza. En la actualidad es claro que el tálamo es el sincronizador de la actividad electrofisiológica característica de los diferentes estados de activación dentro del ciclo sueño-vigilia. Dada su localización anatómica, el tálamo constituye la principal fuente de entradas subcorticales a la corteza cerebral, predominantemente a las capas III y IV (Alloway et al., 1993), de donde se propaga rápidamente la información a todas las demás regiones corticales. Recíprocamente, las capas V y VI son las principales fuentes de eferencias hacia el tálamo (Boussara et al., 1995). Ambas conexiones utilizan el glutamato como neurotransmisor principal (Kharazia y Weinberg, 1994).

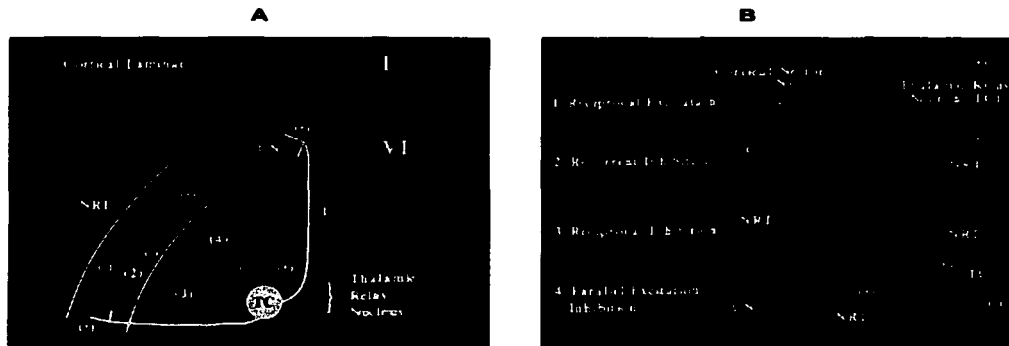
La circuitería tálamo-cortical incluye conexiones entre la corteza cerebral, el núcleo de relevo en el tálamo dorsal (TC) y el núcleo reticular del tálamo ventral (NRT) (Sherman y Guillery, 1996) (**Figura 5**).

Todos los núcleos de relevo talámicos reciben una proyección inhibitoria GABAérgica masiva desde el NRT, el cual está compuesto principalmente por neuronas de este tipo (Spreafico et al., 1991). Las neuronas reticulares no proyectan directamente hacia la corteza, sino que reciben colaterales excitatorias de las vías tálamo-corticales y córtico-talámicas (**Figura 5**). De esta manera, el NRT asegura la sincronización de las oscilaciones talámicas jugando un papel fundamental en el disparo de información sensorial que llega desde el tálamo dorsal y va hacia la corteza (Steriade y Llinas, 1988).

Cuando el sujeto se encuentra en estado de activación y atención, las descargas talámicas a la corteza están asociadas, en el registro electroencefalográfico, con un modo de descarga rápido de potenciales de acción mediados por sodio y potasio, los cuales permiten la transmisión de información a la corteza. Durante los estados de adormecimiento y sueño de ondas lentas, las neuronas tálamo-

corticales generan ráfagas de espigas disparadas mediante espigas rítmicas de calcio de bajo umbral dependientes de potenciales postsinápticos inhibitorios gabaérgicos (Spreafico et al., 1993). Tal modo de disparo oscilatorio rítmico está involucrado en la generación de actividad oscilatoria sincrónica en el cerebro anterior, la cual prevalece durante los husos de sueño y las ondas delta lentas que ocurren durante las fases tempranas y tardías del sueño de ondas lentas.

Ahora bien, las espigas típicas de las crisis de ausencias están constituidas por oscilaciones de 7 a 10 Hz que ocurren dentro de la fase inicial del sueño de ondas lentas. Tales espigas son el resultado de la interacción entre los núcleos reticular y de relevo talámico, donde el primero juega el papel de marcapaso (Steriade, 1993).



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos. Anatomía y fisiología de las descargas espiga-onda. En A se muestra el diagrama de la circuitería talámo-cortical señalando las relaciones entre el núcleo reticular talámico (NRT), el núcleo de relevo talámico (TC) y las neuronas corticales (CN). En B se muestran los detalles de tales conexiones: 1. Excitación recíproca entre las neuronas talámo-corticales y corticales; 2. Inhibición recíproca entre las neuronas talámo-corticales y las neuronas talámo-corticales y las neuronas córtico-talámicas y las neuronas talámo-corticales y del NRT; 3. Excitación paralela entre las neuronas córtico-talámicas y las neuronas talámo-corticales y del NRT; 4. Excitación paralela entre las neuronas talámo-corticales y las neuronas talámo-corticales y del NRT es el glutamato (Tomado de Snead, 1995).

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar la patogénesis de las crisis de ausencias en modelos animales. La primera de ellas las señala como eventos

debidos a una hiperconexión talámica resultado de potenciales inhibitorios gabaérgicos y de mecanismos oscilatorios intrínsecos al tálamo (**Figura 6 A**) .

Los hallazgos que ponderan el papel de mecanismos GABAérgicos se basan en que la activación del receptor GABA_B media los potenciales postsinápticos inhibitorios de duración larga y tardía que producen la hiperpolarización necesaria para generar las corrientes de calcio de bajo umbral. Tales corrientes, resultado de mecanismos iónicos intrínsecos al tálamo, generan ráfagas constantes de potenciales de acción en neuronas tálamo-corticales encargadas de reclutar a las células corticales en un modo de disparo sincrónico, de la misma manera en que ocurre en el sueño de ondas lentas.

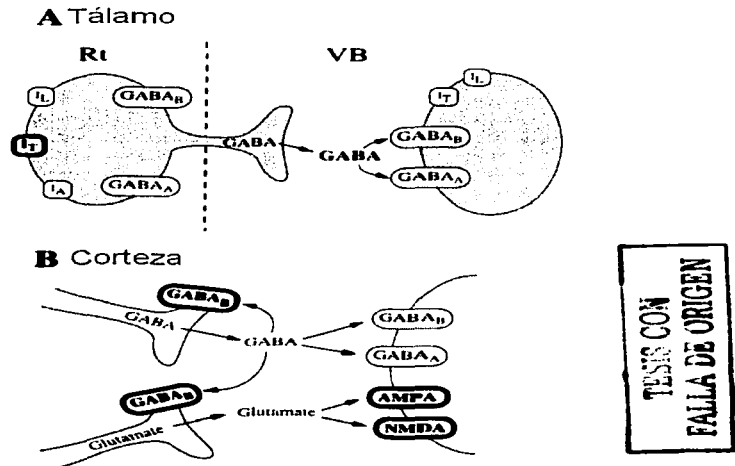


Figura 6. Representación esquemática del circuito tálamo-cortical que subyace a las crisis de ausencias. Principales hipótesis de la patogénesis que subyace a las ausencias en GAERS. En **A** hipótesis de mecanismos intrínsecos alterados a nivel talámico. En **B** hipótesis de respuestas corticales patológicas (Modificado de Danover, 1998).

En GAERS, la amplitud de las corrientes de calcio de bajo umbral se encuentra incrementada en el NRT. Tal incremento en la amplitud puede a su vez aumentar la sincronización en el circuito tálamo-cortical facilitando la generación de las descargas en estas ratas. Asimismo, hallazgos de mutaciones en los genes que codifican los canales de calcio $\alpha 1A$ y β en los ratones tottering y letárgicos, respectivamente, confirman la hipótesis acerca de una anomalía en los mecanismos intrínsecos del tálamo que involucran a la corriente de calcio.

Tales hallazgos son apoyados además por el hecho de que drogas como la etosuximida y la trimetadiona, específicas antiausencias, pueden deber su actividad a la capacidad para decrementar las corrientes de calcio de bajo umbral, lo que se traduce en una reducción de las ráfagas tálamo-corticales.

La segunda hipótesis señala que en algunas formas de epilepsia de ausencias la generación de las descargas espiga-onda puede ser el resultado de una excitabilidad neuronal excesiva a nivel cortical (**Figura 6 B**). Tal hipótesis se basa en que en el modelo penicilínico del gato un estado de hiperexcitabilidad cortical conduce a la transformación gradual de oscilaciones fisiológicas a descargas espiga-onda. En este modelo la responsabilidad de tal estado de activación anómala parece descansar en mecanismos corticales que responden patológicamente a las ráfagas talámicas (Gloor y Fariello, 1988; Gloor et al., 1990).

Recientemente, Di Pazcuale et al. (1997) encontraron una excitabilidad incrementada en la capa piramidal V en el ratón stargazer, lo que constituye un hallazgo en favor, al menos parcialmente, de la hipótesis de mecanismos corticales alterados. Por el contrario, estudios electrofisiológicos en GAERS (Avanzini et al., 1996) y en el ratón WAG/Rij (Luhman et al., 1995) no encontraron anomalías en las propiedades intrínsecas de las neuronas corticales.

Sin embargo, estudios que examinan el posible incremento de transmisión glutamatérgica a nivel cortical en GAERS observan respuestas incrementadas en los receptores glutamatérgicos NMDA que dejan pasar cantidades masivas de calcio a las neuronas activadas. Asimismo, observan una efectividad incrementada en las respuestas al glutamato a través de los receptores AMPA

(Pumain et al., 1992). Tales datos en conjunto sugieren que cambios en ambos tipos de receptores pueden contribuir al incremento de excitabilidad cortical en GAERS, aunque su posible influencia no ha sido determinada aún.

Los mecanismos corticales inhibitorios parecen también anormales en GAERS en tanto se observa una reducción en el número y función de receptores GABA_A en la corteza de estos animales (Avanzini et al., 1996). Autores como Mathivet et al. (1996) observan una afinidad incrementada a un agonista específico de los receptores GABA_B en las membranas corticales de estas mismas ratas adultas. Asimismo, ha sido observado un número incrementado de receptores GABA_B en la corteza del ratón letárgico, sin embargo, la efectividad de los mismos a sus agonistas permanece sin cambios (Hosford et al., 1992; 1995).

La gran diversidad de datos encontrados en los diferentes estudios dificultan un poco el esclarecimiento de la patología aislada involucrada en las crisis de ausencias. Parece que las alteraciones pueden ocurrir a muchos niveles y que cada hallazgo está en función del modelo utilizado. Sin embargo, tal diversidad de resultados nos permite determinar varios niveles de alteración posibles en la patología humana. Incluso nos permiten concebir a la epilepsia como una enfermedad multifactorial y compleja que requiere de diversas alteraciones para su ocurrencia como síndrome.

Aunque tanto en este modelo como en humanos el papel preponderante que desempeña el sistema tálamo-cortical en las crisis de ausencias es muy claro, autores como Gloor (1988) y McLachlan (1984) señalan que al menos en el modelo penicilínico de las crisis de ausencias en gatos, no pueden ser las únicas estructuras que mantienen el patrón de las descargas espiga-onda características. De esta manera, se propone la participación de estructuras como el estriado, la sustancia nigra y la formación reticular mesencefálica en el control de tales descargas (Vergnes et al., 1990).

En algunos estudios se han observado diferencias en el metabolismo energético en el encéfalo de GAERS EPI comparados con sus controles NO EPI. Nehlig et al. (1992) encontraron que en general, el índice metabólico de glucosa cerebral local es consistentemente más alto en ratas EPI que en las NO EPI para todas las

regiones estudiadas, tanto para aquéllas que presentan las descargas espiga-onda (corteza y tálamo) como para aquéllas que no las presentan (sistema límbico), lo que indica que no existe una correlación anatómica entre las áreas hipermetabólicas y las áreas con actividad epiléptica. Ante tal evidencia, los autores sugieren que es posible que dicho incremento en el metabolismo cerebral esté relacionado con mecanismos inhibitorios involucrados en la supresión de tales crisis epilépticas y en la evitación de su alcance a regiones motoras y límbicas.

3- Aspectos Farmacológicos

En todos los modelos de ausencias, la administración de fármacos como la ethosuximida y la trimetadiona son capaces de mejorar las descargas típicas de las ausencias y su sintomatología asociada. Por el contrario, fármacos antiepilépticos capaces de aminorar o suprimir las crisis focalizadas agravan de manera dosis-dependiente las descargas espiga onda.

Asimismo, la administración sistémica de fármacos que potencian la transmisión GABA_A y GABA_B (sean agonistas directos del receptor, inhibidores de la degradación o de la recaptura del GABA) agravan las descargas ausencias. Incluso los agonistas son capaces de inducir descargas bilaterales sincrónicas en animales control no epilépticos, como en el modelo roedor THIP, el cual presenta las descargas de ausencias ante la administración del agonista GABA_A del cual recibe el nombre el modelo. La administración de antagonistas GABA_A produce efectos poco consistentes en las descargas dependiendo de la dosis administrada. Por el contrario, la administración sistémica de antagonistas GABA_B suprime las descargas de manera dosis-dependiente en todos los modelos de ausencias (Bernasconi et al., 1992; Marescaux et al., 1992 b).

El conjunto de estos datos confirma las particularidades de la epilepsia de ausencias, debido a que en varios modelos de epilepsia convulsiva o focal los agonistas del GABA inhiben las crisis. Por el contrario, los antagonistas del GABA tienen un efecto proconvulsivo o convulsionante (Bernasconi et al., 1992; Marescaux et al., 1992 b). Y es que las ausencias parecen estar relacionadas a un exceso de inhibición gabaérgica a niveles talámicos que permiten el

reclutamiento de neuronas a nivel cortical, y no a la carencia de inhibición mediada por este aminoácido, como es el caso de las crisis generalizadas convulsivas y las crisis focales.

4- Aspectos Genéticos

En primer lugar, resulta importante señalar de manera más específica el origen genético de las crisis en el modelo experimental de epilepsia GAERS. Como ya se mencionó, a través de algunas generaciones de cruza selectivas de sujetos, el grupo de trabajo de Vergnes obtuvo una cepa compuesta por dos colonias de sujetos, una en la cual el 100% de las ratas presentaron las descargas espiga-onda características de las crisis de ausencias, y otra, utilizada como control, carente de tales manifestaciones epilépticas. Estudios de la forma de herencia, a través del modelo Mendeliano clásico, han señalado el carácter autosómico dominante de las descargas, aunque la expresión variable de las mismas en cruza recíprocas de GAERS EPI x GAERS NO EPI, señalan la posible existencia de múltiples genes encargados de modular el número y la duración de las descargas, datos que están de acuerdo con los resultados obtenidos en otros modelos genéticos de este problema (Nobels y Sidman, 1979; Nobels, 1984, 1990; Peeters et al., 1990; Qiao y Nobels, 1991), algunos de los cuales (Nobels, 1990; Qiao y Nobels, 1991) señalan incluso que tales descargas espiga-onda pueden ser el resultado de diferentes mutaciones que provocan el mismo fenotipo (Marescaux et al., 1992 a).

Así, las descargas espiga-onda espontáneas funcionan como la característica esencial del modelo que lo hace isomórfico y predecible de la epilepsia de ausencias (Marescaux et al., 1992 a).

5- Estudios Conductuales en GAERS

En cuanto a la caracterización conductual de las ausencias de estos sujetos epilépticos Vergnes et al. (1991), en un intento por determinar la manera en la que la anomalía genética causante del desarrollo de las crisis de ausencias afecta directa o indirectamente la ejecución conductual de las ratas, llevaron a cabo un estudio en el que observaron el desempeño de los sujetos en varios parámetros

conductuales que incluyeron actividades sociales y tareas de aprendizaje con registro EEG constante durante el aprendizaje y la ejecución de dichas tareas. Debido a que utilizaron varias pruebas conductuales, fue posible observar una gran gama de conductas y tipos de actividades cognoscitivas y no cognoscitivas. Las observaciones conductuales obtenidas en varias de estas situaciones de prueba mostraron que los animales con crisis de ausencias (EPI), no difieren de los controles NO EPI de la misma cepa. Tal conclusión resulta especialmente cierta en el caso de la ejecución locomotora espontánea y en actividades sociales, lo que parece indicar que la ocurrencia de crisis no reduce el nivel general de actividad ni la capacidad para explorar un ambiente novedoso, así como tampoco afecta la experiencia social de los sujetos, o por lo menos no de manera diferente a los sujetos control.

Sin embargo, por lo que respecta a la ejecución en tareas de aprendizaje las conclusiones son menos claras, ya que se observó que las EPI no difieren significativamente de los sujetos control NO EPI en el sentido predicho, sino que incluso parecen desempeñarse mejor en tareas con un alto grado de motivación, en tanto disminuyen su ejecución en tareas en las cuales tal grado de motivación decrementa. Así, tenemos que los sujetos NO EPI control aprenden de manera más lenta que sus hermanos EPI tareas como la prevención activa de descargas eléctricas en las patas o como la conducta de palanqueo para obtener reforzador (Vergnes et al., 1991; Getova et al., 1996).

Tales hallazgos, en conjunto, apoyan algunas de las observaciones realizadas en humanos, en donde se ha visto que la ocurrencia de crisis se encuentra estrechamente relacionada al estado de activación, ya que desaparecen durante las conductas activas, no interrumpiéndolas, y se presentan únicamente en aquéllas con menor estado de activación, suprimiendo la percepción de la información y la responsividad conductual.

Sin embargo, como veremos más adelante, los resultados del grupo de Vergnes en este modelo de ratas epilépticas no nos proporcionan información acerca de si las ausencias son capaces de dañar la ejecución de los sujetos de manera más permanente interfiriendo con sus tiempos de reacción y con otros aspectos aún

dentro de tareas motivadas. Para ello, conviene conocer un poco más acerca de los problemas a los que se enfrentan los individuos con epilepsia. Sabemos que este padecimiento ha sido consistentemente relacionado con déficits conductuales y cognoscitivos en grados variables, pero ¿cuál es su verdadera participación en los procesos mentales superiores de los individuos y de qué depende su influencia?. A continuación se presentan algunos de los principales hallazgos en torno al tema.

E- COGNICIÓN Y EPILEPSIA

La cognición puede ser definida como la capacidad del cerebro para procesar información adecuadamente y programar la conducta adaptativa. Tal capacidad cerebral involucra la habilidad para solucionar problemas, memorizar información o centrar la atención en un objetivo. En un nivel más alto, implica tratar con situaciones complejas de manera creativa mediante la transición de circunstancias inmediatas a la anticipación de acciones futuras (Aldenkamp, 1997).

La epilepsia es una enfermedad que refleja grados variables de disfunción cerebral ictal e interictal, los cuales tienen efectos diversos sobre el individuo. Existe la posibilidad de que tal disfunción desarrolle algún tipo de deterioro cognoscitivo, como un síntoma secundario, dados su cronicidad y trato agresivo al tejido cerebral.

Existe un número creciente de investigaciones dedicadas al problema del funcionamiento cognoscitivo en la epilepsia. Funciones como la rapidez del procesamiento de información, memoria, atención centrada y sostenida, así como la coordinación motora, parecen ser particularmente sensibles en la epilepsia (Aldenkamp, 1997). Hay desde luego algunas variaciones en función del tipo de epilepsia, sin embargo, estos procesos parecen ser los más afectados.

El estudio de las técnicas para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia ha avanzado significativamente en las últimas décadas, sin embargo, el mejoramiento en la calidad de vida de los niños con este padecimiento permanece como un problema en la actualidad (Hanai, 1996). Para algunos autores resulta indudable que las crisis afectan la calidad de vida en aquéllos que las padecen (Brailowsky, 2000)

Existen diversas aproximaciones que señalan la relación existente entre disfunción social y cognoscitiva y las crisis en pacientes epilépticos. Lennox (1942) fue el primero en caracterizar los cinco "enemigos" de la competencia mental en estos pacientes como: a) herencia; b) daño cerebral; c) crisis; d) fármacos antiepilépticos (FAE's), y e) factores psicosociales.

Por su parte, otros investigadores consideran que los aspectos que determinan las consecuencias deletéreas de las crisis incluyen la etiología del padecimiento,

su frecuencia, la edad de comienzo, así como los procesos involucrados en su iniciación, elaboración, extensión (en tiempo y espacio) y terminación (Lothman, 1997; Bourgeois, 1998).

Siendo entonces la cognición en la epilepsia un problema multideterminado por todos estos factores en combinación, y dadas las características del presente trabajo, en este apartado serán discutidas las posibles interacciones entre tales factores y problemas de tipo cognoscitivo.

1- Epilepsia, Crisis y Habilidades Cognoscitivas

Algunos autores como Devinsky y Vázquez (1993), Deona (1995), Mandelbaum y Burack (1997) y Burgeois (1998) establecen una distinción importante entre cognición y conducta, definiendo la primera como la habilidad para tratar exitosamente con la información del mundo que nos rodea, y la segunda como la habilidad para interactuar con los demás.

Sin embargo, en el presente trabajo cognición se refiere a los procesos superiores, como los diferentes tipos de memoria, atención y pensamiento, entre otros, mientras el término conducta se refiere a la ejecución de las tareas experimentales, misma que puede ser interpretada como resultado de aquellos procesos cognoscitivos superiores. Es decir, mientras el primer término denota el tipo de proceso cerebral, el segundo implica su medición cuantitativa y/o cualitativa indirecta en función de la observación y análisis de lo realizado por el individuo en una situación experimental. De esta manera, a menudo estos términos pueden utilizarse como sinónimos en el presente trabajo.

Como se mencionó anteriormente, en evaluaciones de factores cognoscitivos separados, la atención parece ser particularmente vulnerable a la actividad epiléptica, en tanto los niños con este padecimiento ejecutan las tareas que requieren de esta función cognoscitiva de manera más pobre que aquellos niños sin daño igualados en edad, género y grado escolar (Bennett-Levy y Stores, 1984; Seidenberg, 1986 y Aldenkamp, 1997). Tal déficit en el factor atencional, como observan Bennet-Levy y Stores (1984) y Seidenberg (1986), parece ser

independiente del efecto de los FAEs al menos en ciertas poblaciones de epilépticos.

Por su parte, autores como Hermann et al. (1996) consideran que la epilepsia afecta a la memoria más que a cualquier otro aspecto del funcionamiento cognoscitivo. Gallasi et al. (1988) evaluaron a pacientes con diferentes tipos de epilepsia y encontraron que la memoria es particularmente afectada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Más aún, estos investigadores encontraron que tal disfunción se incrementa en condiciones cotidianas debido a que se requieren esfuerzos superiores para recordar.

Caplan (1997) mide el desorden formal del pensamiento en niños con crisis parciales complejas y niños con epilepsia generalizada primaria con ausencias, encontrando que los sujetos con crisis parciales tienen significativamente más pensamiento ilógico que los sujetos con ausencias y los controles no epilépticos, estando tal disfunción relacionada con déficits cognoscitivos.

Resultados de sujetos experimentales señalan que después de un periodo de tres semanas de crisis audiogénicas en ratas propensas genéticamente, éstas presentan déficits en la ejecución de pruebas de aprendizaje, memoria y nivel de actividad, entre otros aspectos, en comparación con sujetos controles (Holmes et al., 1990)

Por el contrario, autores como Ellenberg et al. (1986) y Rodin et al. (1986) no encuentran diferencias en pruebas psicológicas y de habilidades de niños epilépticos y no epilépticos (Referido en Bourgeois, 1998). Tales resultados contradictorios pueden ser explicados en función de las diferentes poblaciones consideradas y los diferentes métodos de evaluación. Así, en estudios comparativos de pacientes con epilepsia sintomática, idiopática y criptogénica, es posible encontrar diferencias en la ejecución de los sujetos de cada uno de los grupos. En estos estudios autores como Burgeois (1983) observan una ejecución más pobre de los sujetos con epilepsia sintomática en comparación con los otros tipos de epilepsia en términos de coeficiente intelectual (IQ). En general, se dice que las epilepsias focalizadas o las generalizadas tónico-clónicas presentan un pronóstico más pobre en cuanto a evolución, control y nivel de deterioro

cognoscitivo (Dodrill, 1986), mientras las epilepsias idiopáticas resultan ser más benignas. Sin embargo, considerando el pronóstico como un continuo en donde es posible localizar los efectos más dramáticos de crisis o estados epilépticos repetidos en un extremo, y los episodios breves de descargas epileptiformes asociados con sintomatología clínica y ausencia de efectos adversos en el otro extremo (Aldenkamp, 1997), resulta más fácil ubicar el tipo de deterioro sufrido por los sujetos epilépticos, incluso si este resulta ser escaso.

En particular en el tipo de epilepsia de ausencias podemos encontrar grados variables de deterioro de las capacidades intelectuales que no pueden ser ignorados.

Mientras que autores como Lennox y Lennox (1960) (Referido en Aldenkamp, 1990) y Vergnes et al. (1991) encuentran un nulo deterioro en las epilepsias de ausencias típicas, otros como Aldenkamp (1992) encuentran efectos de estos tipos de crisis sobre la función cognoscitiva.

Schwab (1939, 1941, 1947) fue el primero en describir las consecuencias conductuales del fenómeno de "ausencias" durante el registro EEG. Él observó que breves paroxismos de espigas-onda tuvieron escaso efecto sobre el tiempo de reacción a estímulos visuales y auditivos, pero paroxismos más largos tuvieron efectos importantes en la emisión de la respuesta (Referido en Mirsky, 1988). Por su parte, Mirsky y Van Buren (1965) reportaron que las respuestas correctas tienden a disminuir 0.5 seg después del comienzo de las crisis, lo que interpretaron como una capacidad decremada para procesar la información durante las descargas,

Fedio y Mirsky (1969) observaron que pacientes con epilepsia de ausencias cometieron un número mayor de errores de omisión que pacientes con otros tipos de desórdenes epilépticos en una prueba de ejecución visual continua.

En un intento por explicar tales deficiencias en estos pacientes el grupo de trabajo encabezado por Mirsky realizó estudios de potenciales evocados en los que se evidenciaron componentes alterados durante las respuestas a estímulos visuales (Geller y Geller, 1970; Mirsky, 1978).

Aún más, en la epilepsia de ausencias tipo juvenil mioclónico (JME) autores como Gershengorn et al. (1992), han observado ciertas anomalías en el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes que incluyen marcadas deficiencias en pruebas de planeación, organización y formación de conceptos. Más recientemente, Swartz et al (1996) observaron ejecución deficiente de estos jóvenes en pruebas de memoria visual de trabajo, existiendo una correlación entre tal ejecución y regiones hipometabólicas en la corteza dorsolateral prefrontal.

Así, resulta fundamental que los déficits cognoscitivos presentados por sujetos con epilepsia de ausencias y otros tipos de epilepsia deban ser estudiados con más detalle mediante pruebas y estrategias más específicas encaminadas al mejor entendimiento del problema. Y es que en pruebas tan globales como las destinadas a medir IQ, las alteraciones en uno de los campos pueden ser compensadas con una mejor ejecución en otras áreas.

2-Efecto de los FAEs sobre la cognición

Casi el 80% de las epilepsias pueden ser controladas mediante fármacos específicos de acuerdo al tipo de crisis, edad de aparición y metabolismo de los pacientes. Si bien es cierto que los FAEs controlan la presentación de las crisis contribuyendo a la mejor adaptación del sujeto a su entorno, es posible que los efectos secundarios de los mismos provoquen reacciones adversas para el desempeño cognoscitivo y la salud de los que los consumen (Brailowsky, 2000).

La administración de la mayor parte de los FAEs está asociada con efectos de sedación, somnolencia y dificultad para sostener la atención, además de otros problemas en el sistema nervioso central, a nivel periférico y en el sistema endócrino (Vermeulen y Aldenkamp, 1995; Brailowsky, 2000).

Elixhauser et al., 1999 demuestran que aquellos pacientes que consumen un número mayor de FAEs tienen una ejecución más pobre en tests de memoria, no manifestando relación alguna entre la ejecución en dichos tests y el tipo de epilepsia o frecuencia de las crisis.

En un estudio prospectivo de 42 niños epilépticos con puntajes normales en la escuela, Bennet-Levy y Scores (1984) encontraron un nivel más bajo de atención

que en los controles igualados en edad y sexo. Ellos observaron que aquellos niños que tomaban medicación antiepiléptica obtuvieron los puntajes más bajos en concentración, procesamiento mental, alerta y atención en general.

Asimismo, Anderson et al. (2000) en un estudio con niños epilépticos encontraron una relación fuerte entre la ingesta de FAEs y relaciones sociales deficientes.

Sin embargo, es difícil establecer la contribución de los FAEs a los problemas cognoscitivos presentados por pacientes epilépticos, ya que a menudo intervienen otros factores como edad de comienzo de las crisis, región donde se localiza el daño, frecuencia. Y es que a menudo los pacientes con crisis más graves y mal pronóstico son los que tienen que tomar mayor cantidad de FAE's.

3- Factores psicosociales asociados a las crisis

El impacto de la epilepsia en la calidad de vida de los pacientes que la padecen puede ser significativo (Anderson et al., 2000). Diversos estudios realizados en adultos con epilepsia han observado niveles mayores de autoestima baja y ansiedad asociados con este padecimiento, en comparación con sujetos control (Collins, 1990; 1994).

Asimismo, otros estudios han encontrado que los principales factores que inciden sobre la conducta social y el funcionamiento psicosocial son el tipo de crisis y la frecuencia (Baker et al., 1997). En este mismo estudio, la mitad de los pacientes reportó sentirse estigmatizada por su epilepsia.

Incluso, varios estudios han reportado que pacientes con problemas de memoria tienen mayor tendencia a la ansiedad y depresión que pacientes sin problemas de memoria (Corcoran y Thompson, 1992; Giovagnoli et al., 1997).

Más aún, estudios en niños con epilepsia han demostrado una variedad de problemas que incluyen depresión, ansiedad, problemas conductuales y funcionamiento social deficiente (Austin et al., 1994; Ettinger et al., 1998).

Carlton-Ford et al. (1995) encontraron una diferencia significativa en la calidad de vida entre niños con epilepsia y niños sin epilepsia (Referido en Anderson, 2000).

Por su parte, Austin et al. (1996) demostraron que la calidad de vida de un grupo

de niños con epilepsia fue significativamente menor que la de niños de la misma edad con otros padecimientos como asma.

Como podemos observar, la epilepsia en sí es terrible para el paciente que la padece por la sintomatología asociada, si a eso le aunamos el posible efecto de sensación de sedación y somnolencia asociados con fármacos que los pacientes deben consumir, además de los sentimientos de rechazo y estigma social que los sujetos perciben en su medio, es posible concebir la epilepsia como una gran bola de nieve que se va alimentando de los factores antes expuestos. Por ello, parece necesario realizar estudios encaminados a conocer las deficiencias de los pacientes con epilepsia y contribuir a su mejor adaptación al medio. Desde luego, programas de comunicación a los padres y maestros acerca de lo que es la epilepsia se hacen necesarios, con el fin de desmitificar el padecimiento y favorecer la integración de los pacientes a su comunidad.

Y es que si nosotros conocemos mejor el padecimiento y sus posibles consecuencias deletéreas para los sujetos que lo padecen, entonces podremos realizar programas encaminados a subsanar dichas deficiencias.

F- APRENDIZAJE Y MEMORIA

1- Aprendizaje

Aprendizaje y memoria son dos conceptos estrechamente relacionados. El aprendizaje es el proceso mediante el cual somos capaces de adquirir conocimiento acerca del mundo, mientras la memoria es el proceso mediante el cual dicho conocimiento es codificado, almacenado y más tarde recuperado. De esta manera, sabemos que la memoria no existe sin el aprendizaje, así como, recíprocamente, el aprendizaje no es posible sin la memoria, porque cada ejecución de una reacción aprendida requiere el recuerdo de lo ocurrido anteriormente. Sin embargo, obedeciendo propósitos prácticos, en el presente trabajo los consideraremos como dos apartados diferentes aunque íntimamente vinculados.

Así, es posible definir al aprendizaje como un cambio inferido en el estado mental del organismo, el cual procede de la experiencia e influye de forma relativamente permanente en el potencial del organismo para la conducta adaptativa posterior. Como señala Tarpy (2000), cada aspecto de esta definición enfatiza una cualidad importante del aprendizaje: por ejemplo, que el aprendizaje representa un potencial de conducta, no sólo la propia conducta.

a- Teorías del Aprendizaje

El aprendizaje, al igual que la memoria, ha sido abordado desde distintos puntos de vista, los cuales conforman diferentes teorías que intentan explicar estos procesos estrechamente relacionados. Los principales supuestos de las teorías prevaecientes en el campo se detallan a continuación.

a.1- Teorías Cognitivas

Las aproximaciones cognitivas al aprendizaje, desarrolladas inicialmente por Tolman (1948), sostienen que los animales poseen metas y representaciones de su propia conducta. El aprendizaje muestra que en algunas circunstancias los animales aprenden aún sin recibir reforzamiento, lo que indica que la recompensa estimula una respuesta eficaz, aunque no sea absolutamente necesaria para el aprendizaje. Dentro de estas teorías el planteamiento de esquemas o mapas cognitivos resulta de fundamental importancia.

a.1.1- Mapas Cognitivos

Este concepto desarrollado por Tolman (1948) (Referido en Tarpay, 2000) postula que la exploración de un ambiente novedoso es capaz de formar una representación neuronal en la cual cada punto del espacio representado está determinado por coordenadas específicas relacionadas a puntos seleccionados de referencia. Tales mapas permiten al animal ubicar su posición actual y dirigir su conducta a una meta ubicada dentro de la misma representación.

Existen dos formas básicas de representaciones o mapas cognitivos. La primera de ellas, denominada representación aloctrica, determina la posición del animal en función de características del ambiente. Por su parte, el mapa egocéntrico involucra mecanismos más complejos que proporcionan la posición del animal con respecto a un punto de comienzo específico mediante la integración de vectores de dirección y distancia. La suma de estos vectores proporciona al sujeto una continua evaluación de su posición con respecto al comienzo.

Bajo condiciones normales, ambos tipos de mapas cognitivos proporcionan la misma información percibida a través de entradas sensoriales distintas. La información aloctrica es predominantemente visual, con algunos componentes menores percibidos a través del olfato y el oído. Por su parte, la información egocéntrica es integrada principalmente a través de vías vestibulares y cinestésicas. Aún cuando todas estas entradas sensoriales tienen diferentes proyecciones a nivel central, todas parecen converger en el hipocampo (O'Keefe, 1991).

a. 2- Teorías Mecanicistas

Por su parte, la aproximación mecanicista afirma que los mecanismos del aprendizaje pueden ser hipotéticos, en lugar de físicos. Hull (1943), el mejor representante de esta corriente, afirma que los animales tienen necesidades biológicas básicas, y que los hábitos que reducen estas necesidades se refuerzan. El hábito se combina con el impulso para producir la ejecución (denominada potencial excitatorio). La ejecución resulta afectada también por la inhibición reactiva (comparable a la fatiga) y la inhibición condicionada, que es una forma condicionada de inactividad (Referido en Tarpay, 2000).

a. 3- Teorías del Análisis Conductual

La aproximación del análisis de la conducta al aprendizaje, ilustrada por el trabajo de Skinner (1963), no explica la conducta sirviéndose de mecanismos fisiológicos o conductuales, ni recurre a metas o representaciones conductuales. En lugar de ello, este enfoque se centra principalmente en la contingencia de reforzamiento y en las relaciones funcionales entre la conducta y las consecuencias (Tarpy, 2000).

b- Aprendizaje Asociativo

Han sido definidos dos tipos básicos de aprendizaje: el asociativo y el no asociativo. Dadas las características del presente trabajo, sólo será considerado el primero de ellos, el cual se divide a su vez en condicionamiento clásico e instrumental. A continuación se detallan las principales características de éstos.

b.1- Condicionamiento Clásico

Este tipo de aprendizaje se produce siempre que se presentan dos estímulos independientemente de la conducta del animal. Estos se denominan estímulo incondicionado (EI), el cual es un estímulo biológicamente fuerte capaz de provocar una respuesta refleja de manera consistente (respuesta incondicionada RI) y un estímulo condicionado (EC) débil o de naturaleza inocua. Mediante el apareamiento repetido de estos dos estímulos, el EC es capaz de adquirir fuerza y generar la RI aún en ausencia del EI original. Esta nueva respuesta en presencia únicamente del EC se denomina ahora respuesta condicionada RC. El ejemplo típico de este tipo de aprendizaje es el realizado al entrenar a animales a responder a un estímulo de naturaleza inocua. Por ejemplo, mediante el apareamiento repetido de un estímulo inocuo sonoro (EC) con un estímulo relevante como la comida (EI), la sola presencia del estímulo sonoro será capaz de generar la respuesta incondicionada anteriormente sólo elicitada por la comida, la cual entonces se denomina EC.

Este tipo de aprendizaje asociativo también se denomina pavloviano.

a. 2- Condicionamiento Instrumental

Este condicionamiento constituye una forma de aprendizaje en la que un estímulo -o una consecuencia- depende de -o es contingente respecto a- la conducta del sujeto. Dentro de este paradigma de aprendizaje un concepto de fundamental

importancia es el de reforzador, cuyas características más importantes se detallan a continuación.

a. 2. 1- Reforzador

Un reforzador puede ser definido como una consecuencia o acontecimiento que, cuando se hace contingente en relación a una respuesta previa, aumenta la probabilidad de esa respuesta en el futuro. Aún cuando la comida y la descarga eléctrica se utilizan a menudo como motivadores, cualquier acontecimiento que modifique la probabilidad de una respuesta contingente constituye un reforzador eficaz (Tarpy, 2000).

Más aún, Premack (1983) señala que una relación reforzante puede implicar dos conductas o actividades. Cuando una actividad preferible se hace contingente respecto a una actividad menos preferente se establece una relación reforzante, y se observa un aumento en la probabilidad de la actividad menos preferente. La recompensa puede administrarse de forma discreta o de forma continua. Asimismo es importante considerar la contigüidad del reforzador, el cual debe ser administrado temporalmente cercano a la respuesta reforzada para que el aprendizaje tenga lugar.

A su vez, la magnitud del reforzador parece ser un factor importante en el condicionamiento instrumental, en tanto la calidad o tasa de respuesta está directamente relacionada con la cantidad o calidad del reforzador. Sin embargo, en condiciones de satisfacción de la ración en el entorno de prueba, o de saturación, la tasa de respuesta resulta inversamente relacionada con el tamaño de la recompensa (Tarpy, 2000).

2- Memoria

La memoria puede ser considerada como una facultad del cerebro que permite recordar experiencias pasadas y registrar otras nuevas. De acuerdo con Tulving (2000), la memoria es la facultad del sistema nervioso que nos permite beneficiarnos de nuestras experiencias.

Para que cualquier información pueda ser almacenada en la memoria debe pasar por al menos tres fases consecutivas. La primera de ellas, denominada

aprendizaje, es aquélla en la que se codifica la información, la etapa de formación de la memoria.

La segunda fase se denomina de retención o almacenamiento, donde la información persiste en el tiempo. Esta segunda fase incluye los procesos antagónicos de consolidación y olvido.

Finalmente, la fase de recuperación o ejecución es aquélla en la que el individuo recuerda la información aprendida y almacenada, y es capaz de efectuar una respuesta que lo demuestre.

Si la ejecución disminuye de forma significativa se dice que se ha producido olvido. Sin embargo, dado que la capacidad de memoria es limitada, el olvido es una función fisiológica normal que puede darse como resultado de procesamiento deficiente de información en cualquiera de las tres fases del proceso de memoria (Tarpy, 2000).

Existen diversas clasificaciones de las funciones mnésicas o tipos de memoria. Estas divisiones dependen esencialmente de la tarea o método de estudio que se utilice. Se suele distinguir entre una memoria sensorial, una memoria a corto plazo y una memoria a largo plazo, según el tipo de retención o extensión de la función mnésica.

La división más general clasifica a la memoria en memoria de corto plazo (MCP) y memoria de largo plazo (MLP).

a- MCP

Este tipo de memoria frecuentemente es también denominado memoria de trabajo. Se supone que es utilizada por todos los sentidos y que almacena información durante periodos cortos de tiempo, generalmente en el orden de varios minutos. Se considera que esta memoria define el tiempo del presente consciente, dado que el material retenido en ella parece ser parte del momento actual. Tales características definen la continuidad de nuestra vida mental, permitiéndonos visualizar el futuro inmediato y recordar los hechos pasados recientes. Tiene una capacidad limitada, pero se garantiza el paso a la memoria a largo plazo mediante el ejercicio activo de la información

b- MLP

Este tipo de memoria, a diferencia de la anterior, tiene capacidad ilimitada y puede retener muchos miles de hechos, conceptos y patrones algunas veces durante la vida entera. La MLP se puede dividir a su vez en memoria explícita y memoria implícita. La primera de ellas, denominada en el presente trabajo como memoria declarativa, es la memoria de eventos, caras, palabras, música, y todo aquel conocimiento que puede ser expresado en palabras o declarado.

Por su parte, la memoria de procedimiento, a diferencia de la anterior, se construye lentamente a través de la repetición de muchos ensayos y es expresada mediante la ejecución y no con palabras. El **cuadro 5** detalla las relaciones entre estos tipos de memoria, así como sus subdivisiones y algunos ejemplos.

Cuadro 5. Características de los diferentes tipos de memoria a largo plazo

1. Memoria explícita o declarativa (de acceso consciente)

1.1. Memoria episódica. Memoria de hechos y acontecimientos vividos personalmente, así como de sus referencias espaciales y temporales ordenadas secuencialmente

1.2. Memoria semántica. Memoria que se forma del conocimiento adquirido por la cultura y la educación, tales como el significado de las palabras, elementos aritméticos, información geográfica, histórica, etc.

2. Memoria implícita o de procedimiento (por la que se modifica una conducta sin proceso consciente)

A continuación se presentan algunos ejemplos de ella

2.1. Aprendizaje de destrezas de conducir, andar en bicicleta, manejar un teclado, etc.

2.2. Condicionamiento simple

2.3. Imprimación, que es utilizar bien o reconocer más rápidamente una imagen o palabra que se ha visto previamente aunque no se reconozca conscientemente

Aún cuando el almacenamiento de estos tipos de memoria depende en gran parte de la modalidad sensorial de que se trate, existe un acuerdo acerca de las principales regiones cerebrales implicadas en su procesamiento. Así, el sustrato anatómico para la memoria explícita parece descansar en el diencéfalo, en estructuras mediales del lóbulo temporal y en la región basal del prosencéfalo.

Por su parte, el sustrato anatómico de la memoria implícita parece recaer en los núcleos basales y en el cerebelo, principalmente.

TEST CON
FALLA DE ORIGEN

G- PARADIGMAS CONDUCTUALES EN ANIMALES

Como mencionan Sherry y Sachtter (1987), tratar a la memoria de acuerdo a estas dos categorías puede no representar adecuadamente todos los procesos relevantes. Más aún, estos autores señalan que sistemas de memoria múltiple han evolucionado como adaptaciones especializadas. Cada sistema se halla especializado en cierta medida y cada uno de ellos es importante para la supervivencia. Entre los sistemas de memoria propuestos por estos investigadores se encuentran el aprendizaje del canto y la impronta en aves y la orientación y la memoria espacial en múltiples especies. Siguiendo con este punto de vista, en el presente apartado consideraremos cada uno de los paradigmas conductuales utilizados en el presente trabajo como especializaciones de conductas importantes para la supervivencia de los animales.

En primera instancia consideraremos la navegación espacial y dos de las tareas utilizadas para evaluar este proceso cognitivo, y finalmente, la conducta de evitación evaluada mediante la tarea de evitación pasiva.

1- Navegación espacial

La navegación puede ser definida simplemente como el proceso de ir de un lugar a otro en el espacio. Este complejo proceso requiere del cálculo de una trayectoria entre puntos determinando la posición, el curso y la distancia viajada.

El ir de un lugar a otro frecuentemente involucra atravesar una red de puntos intermedios siguiendo una ruta en la cual características familiares del ambiente nos indican el éxito y determinan nuevos cursos de acción. Al utilizar esta estrategia se requiere la habilidad para identificar características y para establecer una orientación espacial a partir de ellas. Tal función se denomina estrategia navegacional de rutas, la cual al estar en función de claves externas se denomina allocéntrica.

Por su parte, existe otra estrategia denominada de mapas, la cual requiere que el sujeto establezca una posición inicial y una orientación con el fin de mantener la información acerca de su propio movimiento en función del objetivo. Dado que esta información se mueve conforme se mueve el organismo se denomina egocéntrica.

La navegación basada en rutas es mantenida por un sistema *taxon*, mientras los mapas son parte de un sistema *local*.

Como se señala anteriormente, la teoría de los mapas cognitivos propone que el hipocampo de las ratas y otros animales representa su medio, así como localizaciones dentro de ese entorno y sus contenidos, proporcionando de esta manera las bases para la memoria espacial y la navegación flexible.

Actualmente se ha determinado mejor el papel del hipocampo circunscribiendo su función. Así, se sabe que el hipocampo específicamente apoya el procesamiento aloéctrico del espacio, mientras otras estructuras cerebrales como la corteza parietal apoyan el procesamiento egocéntrico. Tal jerarquización es consistente con el descubrimiento en el hipocampo de las denominadas "células de lugar", las cuales codifican la localización del animal dentro de un ambiente independientemente de su orientación. Por su parte, en el presubiculo existen las denominadas "células de la dirección de la cabeza", las cuales codifican la orientación independientemente de la localización del animal.

a- Alternancia espacial en laberinto T

Esta tarea ha sido ampliamente utilizada para evaluar déficits de memoria en roedores. Se sabe que la conducta exploratoria es un componente importante del aprendizaje. Permite al animal adquirir información acerca de lugares novedosos y aspectos cruciales para la supervivencia, en tanto hace posible que aprenda donde se encuentra la fuente de comida y agua, además de proporcionarle posibles rutas de escape e informarle de la presencia de predadores.

Análisis genéticos cuantitativos han encontrado dominancia ambidireccional como un trasfondo genético exhibido en situaciones novedosas, sugiriendo que esta particularidad de la conducta exploratoria ha estado bajo presión de la selección natural (Gerlai, 2000).

Así, la alternancia espacial ha sido exitosamente evaluada en distintos tipos de laberintos, como el de forma "T" y el de forma "Y". Esta tarea requiere que el sujeto alterne su visita a los dos brazos del laberinto para recibir reforzador. Es importante que el animal recuerde su visita previa a un brazo del laberinto para obtener reforzador en el siguiente ensayo. Así, esta tarea requiere de la utilización

de la memoria de trabajo, así como de otras habilidades cognoscitivas como percepción, atención selectiva, programación de secuencias motoras y utilización de claves espaciales, entre otras (Meneses, 1993).

Se ha sugerido que diferentes sistemas neuronales con funciones distribuidas en subregiones de la corteza prefrontal, así como en estructuras subcorticales deben trabajar en coordinación para la adecuada ejecución de esta tarea. En particular, el hipocampo es una estructura altamente implicada en este tipo de función (Gerlai, 2000).

b- Navegación de lugar en laberinto de agua

Esta tarea, desarrollada hace más de 20 años por Richard Morris descansa en el hecho que los roedores aún cuando son excelentes nadadores son demasiado pequeños y pierden temperatura corporal rápidamente en agua fría, por lo que al ser colocados en una piscina con agua nadan rápidamente para encontrar una plataforma de seguridad donde no están en contacto con el agua. Esto es, los animales en estas condiciones se encuentran altamente motivados a escapar del agua y aprenden rápidamente a huir de tal condición aversiva (Brow y Whishaw, 2000).

Tal tarea puede ser evaluada desde dos puntos de vista. El primero de ellos permite al animal tener referencia visual de la plataforma de escape, mientras el segundo implica que el animal deba encontrar dicha plataforma sin referencia alguna. En el primer caso se evalúa la capacidad del animal para orientarse en función de señales egocéntricas, mientras en el segundo caso el sujeto tiene que orientarse espacialmente mediante claves del medio, señales allocéntricas (Morris, 1981).

Teniendo una referencia visual los animales aprenden más rápido si son colocados en posiciones bien definidas, disminuyendo su aprendizaje si son colocados en posiciones aleatorias en ensayos subsecuentes. Sin embargo, aún cuando no poseen referencias visuales los animales aprenden rápidamente a escapar de la condición aversiva, siendo este aprendizaje mucho más rápido si son colocados en el laberinto de agua en posiciones predecibles (Morris, 1981).

La teoría actual señala que los animales bajo condiciones no predecibles y sin referencias son capaces de formarse un "mapa espacial" del medio representando las localizaciones relativas de las claves extra-laberinto y la posición de la plataforma. Cuando son colocados en la piscina, los roedores primero establecen su propia localización con referencia al mapa y entonces realizan los movimientos direccionales apropiados hacia la localización de la plataforma invisible.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento han determinado la participación de estructuras cerebrales específicas que contribuyen a la navegación espacial en roedores. Así, se habla del hipocampo, estriado, prosencéfalo basal, cerebelo y varias regiones corticales como estructuras importantes en el desarrollo de esta función cognoscitiva (Devan, 1996; D'Hooge y De Devyn, 2001).

2- Conducta de evitación

Temprano en la historia Bolles (1970) (Referido en Tarpay, 2000) propuso que las conductas de evitación son reacciones de defensa específicas de la especie que evolucionaron debido a su carácter crucial para preservar la vida permitiendo el escape de predadores.

Según este investigador cada especie posee una jerarquía de respuestas específicas de escape. Cuando los miembros de una especie se enfrentan a una amenaza efectúan primero sus respuestas preferidas. Si tal respuesta no es eficaz los sujetos ponen en práctica entonces la siguiente respuesta más probable.

a- Evitación pasiva

En 1978 Pearce entrenó ratas para evitar una descarga eléctrica permaneciendo pasivamente en una plataforma segura de madera en lugar de pisar el suelo electrificado. En el caso de algunos sujetos la plataforma segura se encontraba en un extremo de la caja, mientras para otro grupo tal plataforma se encontraba en medio de la caja. Aún cuando ambos grupos pisaron la parrilla electrificada en el primer ensayo, aquéllos del grupo de la plataforma en la esquina aprendieron más rápidamente a no pisar el suelo electrificado que aquéllos donde la plataforma se encontraba en medio. La explicación de tales conductas es que la tigmotaxis (tendencia a correr hasta la periferia y permanecer cerca de las paredes) resulta

incompatible con la respuesta de evitación en el grupo con la plataforma en el centro de la caja. En otras palabras, aunque el grupo del centro se inclinaba a evitar la descarga eléctrica permaneciendo en la plataforma, tendía también a huir al borde de la jaula debido a su tigmotaxis, siendo las dos respuestas incompatibles entre sí. Así, estos estudios nos llevan a suponer que las tareas de evitación compatibles con las respuestas de escape se aprenden con mayor facilidad que aquéllas que no lo son.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de un trastorno tan complejo como la epilepsia requiere la utilización de modelos experimentales adecuados que permitan llegar al conocimiento más completo del fenómeno humano que por razones éticas no es asequible directamente.

Existen numerosos modelos de epilepsia que reflejan bien muchas de las características observadas en humanos. En particular, el modelo GAERS EPI refleja adecuadamente los aspectos electrofisiológicos, farmacológicos y hasta metabólicos de las crisis de ausencias, pero como se observa, existe poca información acerca del desempeño conductual de los sujetos de esta cepa. Específicamente, existen evidencias acerca de su desempeño en algunos paradigmas de aprendizaje; sin embargo, se requiere de una caracterización más minuciosa que permita determinar, de manera más fina, si tal tipo de trastorno genético afecta el aprendizaje de los sujetos epilépticos de manera diferencial al de los sujetos no epilépticos, que como ya observamos, revisten importancia en sí mismos en función de los déficits observados en tareas conductuales. Tal estudio permitirá determinar si las características genéticas que hacen resistentes a las crisis a los sujetos NO EPI afectan su desempeño por mecanismos diferentes a los de los sujetos EPI.

IV. HIPÓTESIS

Hi: Existen diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de tareas de aprendizaje entre las ratas epilépticas, las ratas no epilépticas y las ratas control

Ho: No existen diferencias en la ejecución de tareas de aprendizaje entre las ratas epilépticas, las ratas no epilépticas y las ratas control

V. OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe una diferencia significativa en la ejecución en tres tipos de tareas de aprendizaje, entre las ratas epilépticas con crisis de ausencias (GAERS EPI), las ratas no epilépticas (GAERS NO EPI), y una cepa control.

VI. ANIMALES, MATERIALES Y MÉTODO

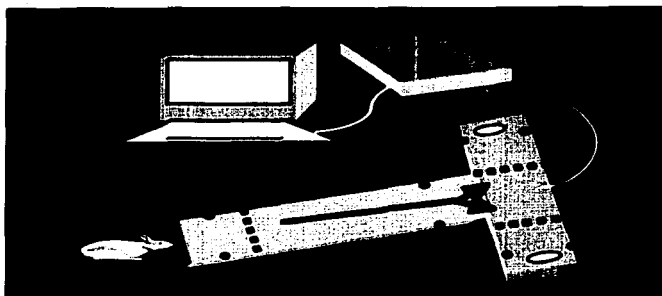
1- Sujetos experimentales

La muestra del presente estudio estuvo constituida por 36 ratas macho Wistar cuyo peso aproximado fue de 250 gramos, de las cuales 24 pertenecieron a la cepa GAERS (12 a la colonia de las EPI y 12 a la de las NO EPI), así como 12 que pertenecieron a la cepa Wistar de la Unidad de Bioterio del IFICE de la UNAM.

2- Materiales

LABERINTO T. Este primer dispositivo, construido en madera, tiene 30 cm de alto por 20 cm de ancho, con una caja de salida de 20 cm de largo, un corredor central de 80 cm y brazos con compartimientos de llegada de 30 cm, con compuertas de guillotina en cada una de las cajas y bebederos de plástico en las cajas terminales. Este laberinto cuenta con un sistema de cómputo conectado a sensores localizados en las paredes laterales de cada una de las cajas terminales y en el primer tercio del corredor, sensores intercomunicados que envían información a la computadora cuando el sujeto interrumpe tal comunicación de pared a pared, ya que ello indica que la rata ha salido de la caja inicial, pasado por el corredor y llegado a alguna de las cajas meta. Tal computadora entonces realiza una serie de análisis del tiempo utilizado por la rata, lo que permite tener valores de la latencia de salida, latencia de llegada y latencia corregida (latencia de llegada menos la latencia de salida) por sujeto en cada ensayo. El primero de estos sensores se acciona automáticamente al abrir la caja de salida, el segundo al pasar el sujeto por el corredor y el tercero y el cuarto al llegar a la caja meta en busca de agua (**Figura 7**).

Asimismo, tal sistema de cómputo es capaz de proporcionar datos acerca del número y tipo de errores cometidos durante la sesión, es decir, señala cuántos errores se cometieron, en qué ensayos y si fueron errores de elección del mismo lado en dos ensayos o en más de dos, lo que se cuantifica como duplas o perseverancias, respectivamente.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 7. Laberinto T. Esta figura muestra el arreglo funcional utilizado para evaluar la alternancia espacial en ratas. En la región inferior derecha se muestra el laberinto. En rojo se muestran los sensores y con líneas punteadas las compuertas. En cada uno de los compartimientos o cajas meta es posible observar en blanco los contenedores de agua. Tal laberinto se encuentra conectado con una interfase que capta la información enviada por los sensores y la envía a la computadora para su posterior análisis estadístico. La rata fue colocada en el extremo largo del laberinto y después de permanecer unos segundos en la caja inicial se le permitió salir para elegir uno de los dos compartimientos donde el agua estuvo disponible.

LABERINTO DE AGUA. El segundo laberinto, es un dispositivo compuesto por una piscina negra circular de un metro de diámetro con paredes de aproximadamente 60 cm de alto, la cual está conectada a un sistema de agua para su abastecimiento. Dentro de esta piscina se encuentra sumergida 2 cm en el agua, una plataforma fija de escape fabricada en acrílico transparente de 10 por 10 cm colocada en uno de los cuadrantes de la piscina. Una cámara de video conectada a un monitor de video registra únicamente el diámetro de tal dispositivo. Así, dicha pantalla de video registra el contraste que hace la rata en el agua y manda la información a un programa de cómputo analizador de imagen que cuantifica el recorrido de la rata y proporciona una serie de valores acerca del tiempo que tarda ésta en escapar de la condición aversiva de nado. El inicio y término de registro en cada uno de los ensayos está controlado por un interruptor de disparo manual conectado a la computadora de registro.

Durante las sesiones de registro, con el objeto de homogenizar la cantidad de luz existente, y de evitar la contaminación de ésta a los registros de contraste, se

utilizan dos lámparas colocadas una a cada lado de la cámara en un cuarto oscuro (Figura 8).



Figura 8. Laberinto de agua. Esta figura muestra el arreglo funcional empleado para evaluar navegación de lugar en ratas. La rata es colocada en una de las posiciones previamente determinada en la piscina. El contraste realizado por ella es monitoreado por la cámara de video localizada por encima de la piscina. La información es conducida a una analizador de imágenes acoplado a un monitor y de éste a la computadora. La piscina se muestra en la región inferior izquierda, a su derecha se muestra la caja de secado donde la rata es colocada en los intervalos entre ensayos.

EVITACIÓN PASIVA. Por su parte, el dispositivo utilizado para la tarea de prevención pasiva estuvo constituido por una caja en forma de canal de 92 cm de largo, 20 de ancho en la cima, 6.4 de ancho de piso y 15 cm de profundidad, la cual se encuentra dividida en dos compartimientos por una puerta deslizante que se retrae en el piso. Uno de los compartimientos, denominado de seguridad, es de color blanco y se encuentra iluminado por una lámpara. El largo de este compartimiento es de 31 cm. Por su parte, el compartimiento oscuro, en el que los sujetos recibieron la descarga, tiene 61 cm de largo. El piso de la caja está compuesto por dos placas metálicas conectadas a un estimulador, a través de las cuales fueron administradas las descargas (**Figura 9**).



Figura 9. Caja de evitación pasiva. En esta figura se presenta el equipo utilizado para la evitación de lugar asociada con descargas eléctricas. Una lámpara ilumina el compartimiento blanco, mientras el obscuro permanece sin iluminación. La puerta deslizable se retrae hacia la base de la caja. La rata es colocada en el compartimiento izquierdo con la puerta cerrada. Después de 10 seg la compuerta se abre y la rata pasa al compartimiento de la derecha donde recibe las descargas.

3- Método

Debido a que el objetivo de la presente investigación fue comparar la ejecución de tres grupos diferentes en tres tipos de tareas de aprendizaje, el diseño experimental más adecuado fue un diseño de tratamientos múltiples (contrabalanceado) en el que la misma cantidad de ratas de cada grupo estuvieron sujetas a seis tipos de contingencias experimentales. Cada una de tales contingencias involucró los tres tipos de tareas, sólo que en combinaciones diferenciales, con el fin de ser capaces de determinar si el orden de aplicación de las pruebas conductuales produce efectos por sí mismo.

Así, aunque cada sujeto fue entrenado en las tres pruebas, lo hizo en orden diferente, de tal manera que existieron seis grupos generales de sujetos que difirieron en la secuencia de entrenamiento. La asignación de los sujetos de las cepas a los grupos de trabajo fue aleatoria. Las combinaciones de pruebas para cada grupo de trabajo fueron las mostradas a continuación en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Secuencia de evaluación por grupo en los tres paradigmas experimentales

GRUPOS	PRUEBA 1	PRUEBA 2	PRUEBA 3
1	LABERINTO T	LABERINTO DE AGUA	EVITACIÓN PASIVA
2	LABERINTO T	EVITACIÓN PASIVA	LABERINTO DE AGUA
3	LABERINTO DE AGUA	LABERINTO T	EVITACIÓN PASIVA

4	LABERINTO DE AGUA	EVITACIÓN PASIVA	LABERINTO T
5	EVITACIÓN PASIVA	LABERINTO T	LABERINTO DE AGUA
6	EVITACIÓN PASIVA	LABERINTO DE AGUA	LABERINTO T

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Laberinto T. El entrenamiento en esta tarea constó de tres fases consecutivas. La primera, denominada habituación, consistió en manipular cuatro días consecutivos, durante cinco minutos a los animales, para posteriormente evaluar su desempeño en el laberinto en dos ensayos sin reforzamiento de agua, con el objeto de observar si existía alternancia espacial espontánea. En el primero de tales ensayos, después de una espera de 15 seg en la caja de salida, la compuerta de ésta se abrió permitiendo a los sujetos salir y explorar el laberinto, para posteriormente, al llegar a la caja terminal, cerrar la puerta de ésta, confinándolos ahí por otros 15 seg. En el segundo ensayo las puertas de los brazos del laberinto permanecieron abiertas, permitiendo que exploraran durante cinco minutos.

La segunda fase, preentrenamiento, duró tres días, en los cuales los sujetos experimentales fueron evaluados en 11 ensayos diarios. En el primer ensayo el agua (0.5 ml) se encontró disponible en ambos brazos del laberinto, y en los siguientes únicamente en el lado opuesto al previamente elegido, forzando la alternancia del sujeto a través de toda la sesión para obtener el reforzador. Un intervalo entre los ensayos de 20 seg. se utilizó como retardo, con 15 seg. para beber agua. Tal procedimiento tuvo como objetivo eliminar la preferencia espontánea hacia un lado.

Finalmente, en el periodo de adquisición los animales se entrenaron a alternar en los brazos del laberinto, en 11 ensayos por día. En el primer ensayo el agua permaneció disponible en ambos brazos, y en cada uno de los subsecuentes el agua sólo se encontró disponible en el brazo opuesto al elegido en el ensayo previo. La duración del retardo y el confinamiento en la caja terminal fue idéntico al usado en las fases anteriores.

Se utilizó un criterio de adquisición del 90% de aciertos durante dos días consecutivos. Se fijó un tiempo máximo de 26 días para cumplir con el criterio, de

acuerdo con el tiempo requerido en otros experimentos. Todos los sujetos del presente experimento cumplieron con el mismo, en el caso de no haberlo hecho, hubieran sido eliminados de este estudio.

Todos los animales fueron privados de agua 24 hrs antes del primer día del preentrenamiento, la cual sólo les fue proporcionada en las sesiones experimentales y durante los 20 minutos subsecuentes al periodo de evaluación.

La asignación de los sujetos en cada una de las sesiones fue aleatoria. Diariamente antes de comenzar tal evaluación los sujetos fueron pesados, con el objeto de llevar un registro diario de la variable peso, impidiendo que ésta disminuyera más del 80%. Resulta conveniente destacar que el peso del primer día de habituación fue tomado como el 100%.

Laberinto de agua. El entrenamiento en esta tarea se realizó siguiendo el protocolo básico de navegación de lugar, con base en una secuencia de colocaciones aleatorias predeterminadas a través de la piscina. El animal fue colocado en esos diferentes puntos de la piscina durante 10 ensayos diarios, con el objeto de que fuera capaz de alcanzar la plataforma segura localizada de manera estable en uno de los cuadrantes de la piscina. Tal procedimiento se llevó a cabo durante dos días consecutivos.

La rata fue colocada entonces en la posición previamente elegida dentro de la piscina y se le permitió nadar durante un minuto hasta encontrar la plataforma. Si en el primer día el animal no fue capaz de encontrar la plataforma de escape, fue guiado hasta ella. Una vez en la plataforma se dejó por 30 seg y fue colocado en la caja de secado durante otros 30 seg. Al término de este periodo cada animal fue colocado de nuevo en la piscina hasta completar 10 ensayos. Una vez concluida dicha sesión los animales fueron colocados en su caja habitación.

Evitación pasiva. El entrenamiento de esta tarea tuvo lugar en una caja con dos compartimientos separados por una puerta de guillotina. Los animales fueron colocados individualmente siempre en el compartimiento iluminado en dirección a la puerta que daba al compartimiento oscuro, lugar donde recibieron la descarga eléctrica en las patas. Cada sujeto experimental fue retenido en el primer compartimiento durante 10 seg, después de los cuales se abrió la compuerta y se

permitió que entrara al compartimiento oscuro. Una vez que las cuatro patas de los sujetos estuvieron del lado del compartimiento oscuro la compuerta se cerró e inmediatamente aquéllos recibieron una descarga eléctrica de 10 seg de duración y 100 mV a través del piso electrificado.

Al día siguiente los sujetos fueron sometidos al mismo procedimiento. Ellos pasaron 10 seg. en el compartimiento oscuro, después de los cuales la compuerta fue abierta, sólo que en este día de prueba los sujetos ya no recibieron la descarga en el caso de que atravesaran los compartimientos. Un periodo de latencia de 600 seg. fue utilizada para permitir el paso, después del cual los sujetos fueron devueltos a su caja habitación.

Análisis estadístico

Para analizar los datos de la presente investigación se utilizó un Análisis de Varianza Factorial, el cual proporciona información acerca de si existe una diferencia significativa entre los grupos experimentales en cada una de las tareas conductuales, además de proporcionar información acerca de las posibles interacciones entre las pruebas y los grupos experimentales.

VII. RESULTADOS

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar las habilidades cognitivas de ratas con epilepsia genética variedad ausencias (GAERS EPI), y compararlas con aquellas de ratas no epilépticas de la misma cepa (GAERS NO EPI), generalmente utilizadas como control, y con ratas UNAM.

Así, se escogieron tres tareas cognitivo-conductuales. La primera de ellas orientada a medir alternancia espacial en laberinto T, la segunda a medir navegación espacial en laberinto de agua y la última a evaluar la respuesta de evitación de una descarga en cámara de condicionamiento. Estos tres paradigmas han sido consistentemente utilizados para medir déficits cognitivos en roedores y proporcionan una medida confiable de una gama importante de habilidades (Sahgal, 1992).

Tal batería de pruebas fue aplicada a cada sujeto experimental. Dado el número de pruebas y el número de grupos experimentales fue necesario utilizar un diseño contrabalanceado en el que todos los grupos pasaran por todas las pruebas en orden diferente. Así, utilizamos seis contingencias experimentales, en las cuales el orden de aplicación fue diferente para todos los grupos evaluados, como lo podemos ver en el **cuadro 6** de la sección anterior.

Para fines prácticos serán presentados los resultados del presente experimento en el siguiente orden: primero aquéllos obtenidos por los grupos en la prueba de alternancia espacial, continuando con los de navegación de lugar y finalmente con los de evitación pasiva.

Como se menciona anteriormente, el análisis estadístico utilizado fue un análisis de varianza factorial, el cual nos permitió analizar los resultados por grupo y por contingencia experimental. A continuación se presentan los resultados del análisis por grupo.

Alternancia espacial en laberinto T

Como se menciona anteriormente, esta primera prueba estuvo orientada a evaluar la alternancia espacial. Los resultados de esta evaluación se detallan a continuación:

Latencia de salida

El grupo que salió más rápido del compartimento inicial fue el de las ratas GAERS NO EPI (n=12). Estas ratas hicieron un tiempo promedio de 1.501 seg., con un error estándar de 0.149 seg. El segundo grupo más rápido fue el de las ratas GAERS EPI (n=16). Estas ratas, en promedio, abandonaron la caja a los 2.194 ± 0.321 seg. Finalmente, las ratas más lentas para abandonar dicha caja fueron las UNAM (n=14), haciendo un tiempo de 2.945 ± 0.642 seg. Los resultados señalan diferencias significativas entre los grupos NO EPI y UNAM, con un nivel de significancia del 0.05% (**Figura 10 A**).

Latencia de llegada

En este rubro las ratas más rápidas fueron de nuevo las GAERS NO EPI, las cuales hicieron un tiempo promedio de 2.875 ± 0.198 seg. Siguiendo la misma tendencia que para la latencia de salida, las ratas GAERS EPI fueron las que tardaron menos tiempo en llegar a la caja meta que las UNAM. Mientras las GAERS EPI hicieron un promedio de 2.402 ± 0.308 seg., las UNAM hicieron un promedio de 3.349 ± 0.528 seg. Sin embargo, tales resultados por grupo no son significativamente relevantes con un nivel del 0.05%.

Cabe destacar que esta latencia de llegada fue obtenida por el programa de cómputo utilizado restando el tiempo que los sujetos tardaron en salir de la caja inicial, por lo que es una latencia corregida de llegada (**Figura 10 B**).

Errores

Por lo que respecta al número de errores cometidos tenemos que las ratas GAERS EPI fueron las que se equivocaron menos al ir al compartimento meta en dos ocasiones consecutivas (duplas). Estas ratas tuvieron una media de errores por día de 1.194 ± 0.081 , mientras las GAERS NO EPI y las UNAM hicieron 1.406 ± 0.079 y 1.438 ± 0.91 , respectivamente. Los resultados de la prueba *a posteriori* señalan diferencias significativas en el número de duplas

cometidas por día entre las EPI y las UNAM, siendo esta diferencia significativa al 0.05% (**Figura 11 A**).

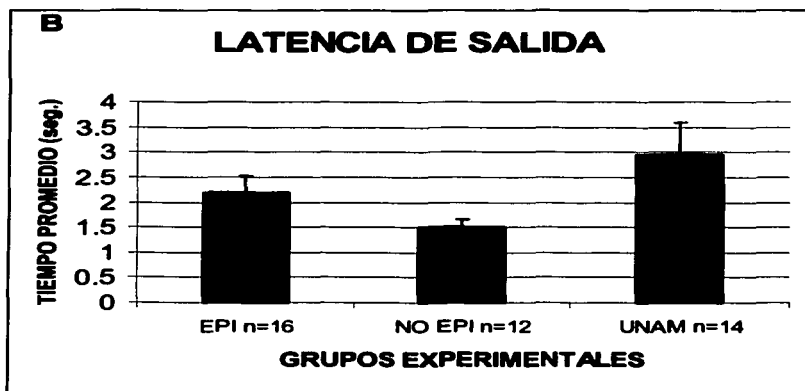
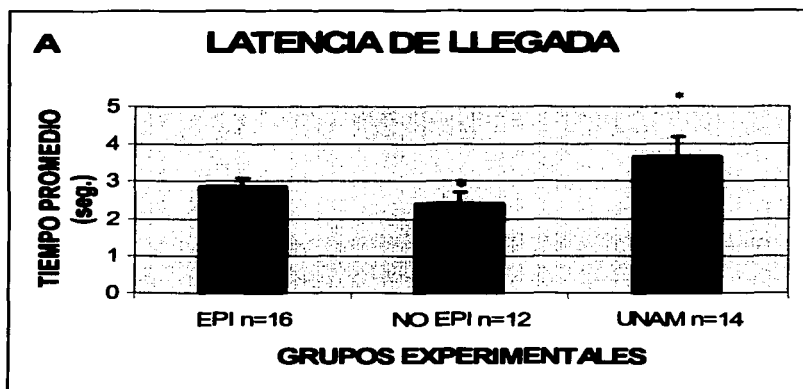
En cuanto a las perseverancias, todos los grupos cometieron un número de errores por día muy semejante, no existiendo diferencias significativas entre ellos. Así, tenemos que las GAERS EPI cometieron un promedio de 2.039 ± 0.112 , las NO EPI 2.308 ± 0.112 y las UNAM 2.346 ± 0.152 errores por día (**Figura 11 B**).

Adquisición

Ahora bien, como se menciona anteriormente, utilizamos como criterio de adquisición un mínimo de 90% de aciertos durante dos días consecutivos. De tal manera que los sujetos en 22 ensayos tenían la oportunidad de equivocarse sólo en 3 ocasiones. El segundo de estos días fue considerado como el día de adquisición de la tarea, y los errores durante estos días no fueron incluidos en el rubro anterior. Así, tenemos que las ratas que adquirieron más rápido la alternancia espacial fueron las GAERS EPI, tardando un promedio de 8.3 ± 0.92 días, seguidas por las GAERS NO EPI, las cuales tardaron en promedio 9 ± 1.02 días, y finalmente, las UNAM, quienes tardaron una media de 11.9 ± 1.34 días. Dichos resultados señalan diferencias significativas sólo entre los grupos GAERS EPI y UNAM, con un nivel de confiabilidad del 95% (**Figura 12**).

Navegación de lugar en laberinto de agua

Como es posible observar en esta tarea, todos los grupos tienen promedios de tiempo y distancia disminuidos en al menos un 30 % de un día a otro. Tal resultado es informativo de un aprendizaje de la localización de la plataforma a partir de señales ambientales. Es posible observar también que los tres grupos presentan ejecuciones muy semejantes en ambas variables (**Figuras 13 y 14**), no existiendo diferencias significativas entre ellos.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 10. Esta figura presenta los promedios de las latencias de salida del compartimento inicial (A) y de llegada a los compartimentos meta (B) en segundos, por grupo experimental. Junto a la leyenda de cada grupo se presenta el tamaño de la muestra. La línea vertical de cada barra presenta el error estándar de la muestra. Ver el texto para conocer la significancia de las diferencias.

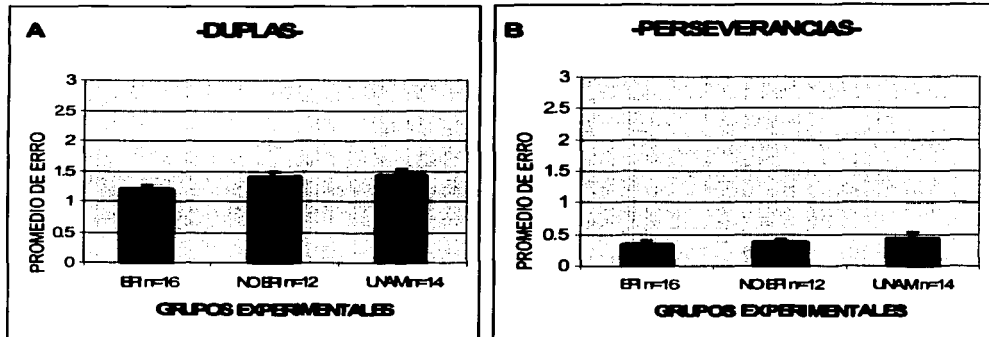
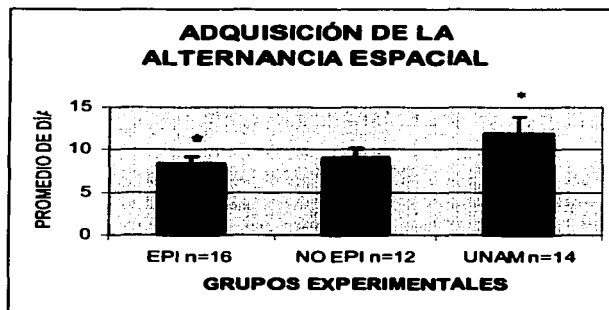


Figura 11. Errores cometidos por los sujetos durante la adquisición de la tarea de alternancia espacial. El eje de las ordenadas presenta el promedio de errores por día, mientras el de las abscisas presenta los grupos experimentales. En cada barra se presenta el error estándar de la muestra (ver texto para más detalles).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 12. Esta gráfica presenta los resultados por grupo experimental de los días utilizados para aprender la tarea de alternancia en el laberinto T. El eje de las ordenadas presenta el promedio de los días con el respectivo error estándar.

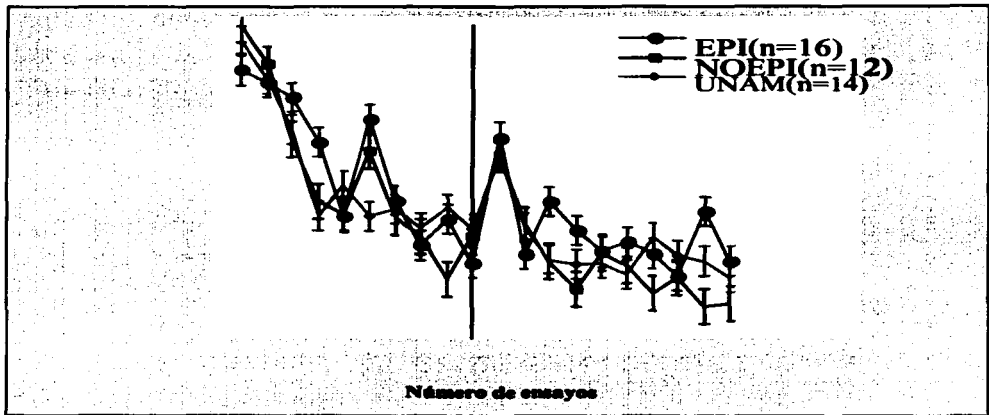


Figura 13. Distancia recorrida por las ratas en centímetros para localizar la plataforma de escape en el laberinto de agua. El eje de las ordenadas presenta la distancia mientras el de las abscisas presenta el número de ensayos. Los ensayos del 1 al 10 pertenecen al día 1, mientras del 11 al 20 pertenecen al día 2 de adquisición de la tarea de navegación de lugar. En cada ensayo el error estándar está representado por la línea vertical.

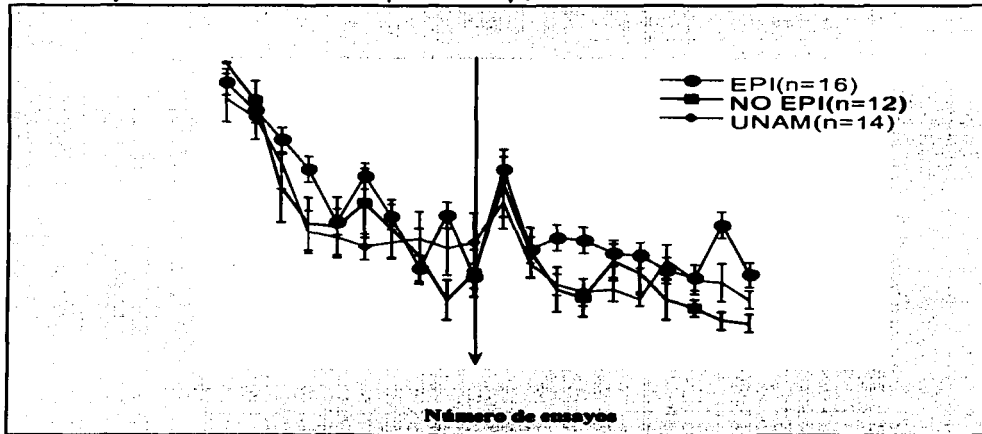


Figura 14. Tiempo promedio en segundos que tardaron los grupos experimentales para localizar la plataforma de escape en laberinto de agua. El eje de las ordenadas presenta el tiempo mientras el de las abscisas presenta el número de ensayos. Al igual que en la figura anterior, en cada ensayo el error estándar está representado por la línea vertical.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Evitación pasiva

Esta tarea requirió que los sujetos asociaran un compartimiento oscuro con una condición aversiva como lo es una descarga eléctrica en las patas, y un compartimiento iluminado con un lugar seguro. Tales asociaciones van en contra de la tigmotaxis de los sujetos, en tanto ellos prefieren los lugares oscuros a los iluminados.

Este tipo de condicionamiento fue medido en función del tiempo que los sujetos tardaban en dejar el compartimiento seguro para dirigirse al iluminado. En el día 1 los sujetos pasaron rápidamente al compartimiento oscuro siguiendo su tigmotaxis, como es posible observar en la **Figura 15**. Aún cuando todos los sujetos pasaron rápidamente, los más veloces fueron los GAERS EPI, los cuales hicieron un tiempo promedio de 12.521 ± 3.563 seg., seguidos por los UNAM, quienes hicieron en promedio 18.198 ± 7.854 seg., y finalmente los GAERS NO EPI con 20.11 ± 7.854 seg. El análisis *a posteriori* señala diferencias significativas sólo entre la cepa de las GAERS, es decir, entre los EPI y los NO EPI con un nivel de significancia del 0.05%.

En cuanto al día 2, los resultados son completamente diferentes. En general, todos los grupos aprendieron a no dirigirse al compartimiento oscuro, en el cual recibieron la descarga el día anterior. Los grupos incrementaron su latencia para pasar al compartimiento aversivo. La mayoría de ellos no pasó al compartimiento oscuro en todo el tiempo de prueba, el cual fue de 600 seg. después de abrir la compuerta. Los sujetos presentaron diversas conductas como inmovilidad o intentos por escapar ante la visión del compartimiento oscuro. Así, los resultados son presentados a continuación por grupo en la siguiente gráfica. Cabe destacar que en todos los casos es posible determinar diferencias significativas entre los dos días de evaluación con un nivel de significancia del 0.001% por grupo, pero no es posible observar diferencias entre los grupos experimentales.

LATENCIA PARA PASAR AL COMPARTIMENTO OSCURO

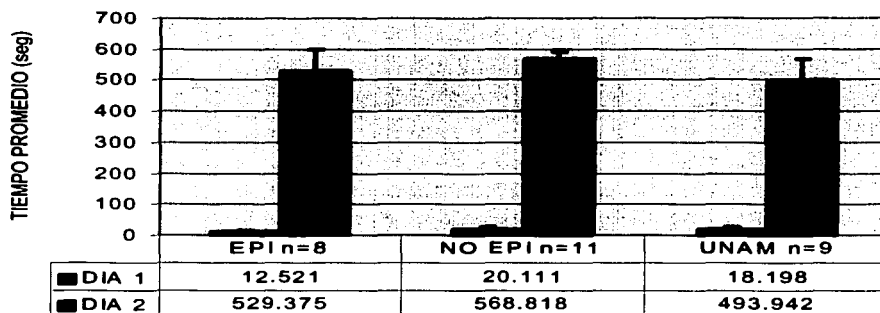


Figura 15. Latencia para pasar al compartimento oscuro por día. En el eje de las ordenadas tenemos el tiempo medido en segundos, mientras en el eje de las abscisas tenemos a los grupos experimentales. La tabla inferior a la figura muestra los valores correspondientes por grupo. Las diferencias entre los grupos EPI y NO EPI para el día 1 son significativas al 0.05%, mientras las diferencias dentro de cada grupo por día son significativas al 0.01% (ver texto).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VIII. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Como se discute anteriormente, un sujeto con epilepsia tiene más dificultades para encontrar empleo y los niños con esta alteración a menudo son víctimas de segregación social. En la actualidad existen muchos trabajos que señalan diversas alteraciones cognoscitivas en pacientes epilépticos (Bennett-Levy y Stores, 1984; Seidenberg, 1986 y Aldenkamp, 1997).

En particular, funciones como la rapidez del procesamiento de información, memoria, atención centrada y sostenida y coordinación motora parecen ser las más afectadas en la epilepsia (Aldenkamp, 1997). Mientras algunos autores señalan que es la atención la principal función cognoscitiva afectada en pacientes con epilepsia (Bennett-Levy y . 1984; Seidenberg, 1986 y Aldenkamp, 1997), otros investigadores señalan que es la memoria (Hermann et al, 1996).

Lenox (1942) fue de los primeros en visualizar la relación existente entre disfunción social y cognoscitiva y epilepsia. Señala que existen cinco enemigos de la competencia mental en pacientes epilépticos, entre los que se encuentran el daño cerebral, la herencia y los factores psicosociales.

En la actualidad se han caracterizado de manera más detallada los aspectos que determinan las consecuencias deletéreas de las crisis, entre los que se encuentran su etiología, su frecuencia, la edad de comienzo, así como los procesos involucrados en su iniciación, elaboración, extensión y terminación (Lothman, 1997; Bourgeois, 1998).

Así, se sabe que, en general, las epilepsias focalizadas y las generalizadas tónico-clónicas presentan un pronóstico más pobre en cuanto a evolución, control y nivel de deterioro cognoscitivo que las epilepsias idiopáticas (Dodrill, 1986). Tal vez debido a este hallazgo, la mayoría de los estudios de epilepsia y cognición se han centrado sobre las alteraciones cognoscitivas de pacientes con crisis parciales, donde la alteración es muy obvia.

En un tipo particular de epilepsia generalizada, en la epilepsia de ausencias, sin embargo, existe controversia acerca del tipo de déficits cognoscitivos que resultan de las crisis. Como también se menciona anteriormente, este tipo de crisis se

manifiesta clínicamente como pérdida abrupta de la conciencia, inmovilidad y responsividad reducida a los eventos que suceden durante los accesos (Marescaux et al., 1992)

Este tipo de crisis surge principalmente en la niñez y la adolescencia, y sus accesos se presentan durante la vigilia pasiva, siendo más frecuentes en las etapas que anteceden al sueño. Los sujetos presentan los accesos al menos una vez al día con duraciones variables entre los segundos y los minutos (Loiseau, 1992; Marescaux et al., 1992).

Aún cuando la alteración a nivel nervioso no parece muy agresiva, cada acceso de ausencias es producido por una anomalía en la red tálamo-cortical involucrada con la atención en vigilia y las etapas del sueño (Gloor y Fariello, 1988; Gloor et al., 1990; Spreagico et al., 1993 y Steriade et al., 1993).

Por lo que respecta a pruebas con niños en edad escolar, los resultados son diversos. Mientras que autores como Lennox y Lennox (1960) y Vergnes et al. (1991) encuentran un nulo deterioro en las epilepsias de ausencias típicas, otros como Aldenkamp (1992) encuentran efectos de estos tipos de crisis sobre la función cognoscitiva.

Schwab fue el primero en describir las consecuencias conductuales del fenómeno de "ausencias" durante el registro EEG. Él observó que breves paroxismos de espigas-onda tuvieron escaso efecto sobre el tiempo de reacción a estímulos visuales y auditivos, pero paroxismos más largos tuvieron efectos importantes en la emisión de la respuesta (Referido en Mirsky, 1988).

Por su parte, Mirsky y Van Buren (1965) reportaron que las respuestas correctas tienden a disminuir 0.5 seg después del comienzo de las crisis, lo que interpretaron como una capacidad decrementada para procesar la información durante las descargas,

Fedio y Mirsky (1969) observaron que pacientes con epilepsia de ausencias cometieron un número mayor de errores de omisión que pacientes con otros tipos de desórdenes epilépticos en una prueba de ejecución visual continua.

En un intento por explicar tales deficiencias en estos pacientes el grupo de trabajo encabezado por Mirsky realizó estudios de potenciales evocados en los que se

evidenciaron componentes alterados durante las respuestas a estímulos visuales (Geller y Geller, 1970; Mirsky, 1978).

Aún más, en la epilepsia de ausencias tipo juvenil mioclónico (JME) autores como Gershengorn et al. (1992), han observado ciertas anomalías en el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes que incluyen marcadas deficiencias en pruebas de planeación, organización y formación de conceptos. Más recientemente, Swartz et al. (1996) observaron ejecución deficiente de estos jóvenes en pruebas de memoria visual de trabajo, existiendo una correlación entre tal ejecución y regiones hipometabólicas en la corteza dorsolateral prefrontal.

Ahora bien, estos resultados deben ser interpretados cautelosamente. Así, tenemos que en evaluaciones de factores cognoscitivos aislados los sujetos con epilepsia variedad ausencias pueden presentar alteraciones, sin embargo, evaluados en un contexto más general los sujetos pueden no presentar alteraciones. Estos resultados en lugar de ser contradictorios pueden estar hablando de fenómenos de compensación. En primer lugar, un sujeto que conoce sus limitaciones puede evitar disminuir la atención y así evitar los accesos de crisis, además, puede haber desarrollado estrategias que le permitan reducir el déficit de manera global, es decir, si sabe que en determinados momentos ha perdido la secuencia de un evento, puede tomar más atención a las claves generales que le permitan seguirlo. Se sabe que los seres humanos desarrollamos estrategias que nos permiten adaptarnos al entorno. Incluso, este es un componente de la definición de inteligencia de una de las pruebas más reconocidas que evalúan dicha función cognoscitiva (WISC Weschler Intelligence Scale in Children). Así, los niños evaluados con escalas de carácter global, pueden enmascarar sus deficiencias cognoscitivas.

Por otra parte, el adaptarse al entorno involucra también convivir en sociedad. Si los sujetos que padecen ciertos tipos de epilepsias no son capaces de dichos fenómenos de compensación, o si presentan los accesos muy frecuentemente, tal vez tengan mayores dificultades para adaptarse. En este sentido, Baker et al. (1997) encontraron que el tipo de crisis y su frecuencia son los principales factores que inciden sobre la conducta social y el funcionamiento psicosocial.

Además, autores como Corcoran y Thompson (1992) y Giovagnoli et al. (1997) encontraron que pacientes con problemas de memoria tienen mayor tendencia a la depresión y a la ansiedad, y dado que la atención es el primer paso que permite el almacenamiento de información, entonces sujetos con accesos frecuentes de ausencias pudieran estar perdiendo el eslabón que permite dicho almacenamiento.

Ahora bien, el que niños en edad escolar no presente déficits cognoscitivos considerables no quiere decir que no existan, y más aún, que no existirán. Y es que tal vez la anormalidad en el sistema tálamo-cortical que sustenta las crisis no sea obvia en momentos tempranos de la vida de los individuos, manifestándose muy probablemente más tarde.

Datos encontrados en nuestro laboratorio sustentan dicha hipótesis (Meléndez, et al., 1996). En un estudio preliminar al presente se evaluó la habilidad de ratas viejas (20 meses de edad) para alternar en los brazos del laberinto T. En este trabajo se incluyeron ratas de la cepa de las GAERS, tanto a aquéllas que presentaban las crisis desde etapas tempranas de su vida (EPI) como aquéllas que no presentaban alteraciones epilépticas (NO EPI), y a sujetos control procedentes del bioterio de la UNAM igualados en edad y sexo. Los resultados de este trabajo señalaron diferencias entre los grupos en el número de sesiones necesarias para aprender la tarea, siendo las ratas GAERS EPI significativamente más lentas que los controles respectivos. Asimismo, se encontró que las ratas con epilepsia de ausencias cometió el mayor número de errores de tipo perseverativo, los cuales señalan incapacidad de corregir un error inmediatamente.

Tales hallazgos, tomados en conjunto, nos permitieron determinar que existen diferencias en el aprendizaje de la tarea de alternancia espacial diferida entre ratas con epilepsia y ratas que no presentan tal enfermedad, lo que podría sugerir un déficit atencional en las ratas epilépticas resultado de la edad.

Con base en estos hallazgos, el presente trabajo estuvo orientado a evaluar el componente cognoscitivo de ratas adultas de las mismas cepas que el trabajo previo a través de pruebas conductuales diversas, las cuales incluyeron la prueba

de alternancia espacial diferida en laberinto T, la de navegación de lugar en laberinto de agua y la de evitación pasiva.

La muestra experimental utilizada en el presente trabajo difirió de la utilizada anteriormente en la edad de los sujetos evaluados (en este estudio se utilizaron ratas jóvenes), en el número de pruebas utilizadas y en la contingencia experimental seguida. Así, todos los sujetos fueron evaluados en las todas las pruebas en un orden experimental determinado, diferente para cada grupo.

Como ya vimos anteriormente, nuestro estudio fue incapaz de encontrar diferencias significativas en la ejecución de los tres grupos evaluados en los tres paradigmas conductuales elegidos.

Varias razones pueden explicar tales resultados. En primer lugar, evaluamos ratas en edad reproductiva, sujetos jóvenes en los cuales la alteración cognoscitiva puede no ser obvia. Es posible también que estos sujetos posean muy buenos mecanismos de compensación basados en aspectos no controlados en el presente trabajo, los cuales pudieran haber facilitado su ejecución en las pruebas. Tomando como ejemplo la prueba de alternancia espacial en laberinto T, ahora sabemos que los sujetos pueden guiarse por los olores dejados en el compartimiento visitado previamente, no necesitando poner especial atención en las claves visuales del entorno.

Es posible también que todas las pruebas utilizadas requirieran un alto nivel motivacional de los sujetos, el cual pudiera estar impidiendo la aparición de las crisis. En el caso de la prueba de alternancia los sujetos estuvieron privados de agua, y tenían que trabajar para obtener reforzador, una contingencia estresante que hacía que los niveles de atención se mantuvieran altos.

Por lo que respecta a la prueba de navegación de lugar en laberinto de agua, tenemos que las ratas aún cuando son muy buenas nadadoras pierden temperatura corporal muy fácilmente, por lo que se han vuelto hidrofóbicas. En esta prueba los tres grupos tuvieron una ejecución muy semejante, comenzaron nadando alrededor de las paredes del laberinto, y cuando aprendieron a escapar continuaron haciéndolo, manteniendo su ejecución muy estable (resultados no mostrados).

Finalmente, en la caja de evitación los sujetos aprendieron que el compartimiento oscuro, el cual ofrece mayores ventajas para ellos en tanto son animales nocturnos, era un compartimiento de castigo en el que recibían descargas eléctricas en las patas. Tal castigo resultó ser lo suficientemente aversivo como para que los sujetos no presentaran las manifestaciones clínicas de las ausencias después de las descargas, por lo que su recuerdo fue impecable.

Así, aún cuando el presente trabajo no es concluyente con respecto a la ocurrencia de alteraciones cognoscitivas en ratas con epilepsia variedad ausencias de origen genético (GAERS), y menos aún con lo que sucede en pacientes con este tipo de epilepsia, constituye una evaluación más completa del aspecto cognoscitivo-conductual de esta colonia de ratas.

Más aún, estos resultados, en combinación con los hallazgos en ratas viejas nos plantean preguntas interesantes acerca del tipo de alteración que la ocurrencia de crisis causa. Es posible que las ratas viejas carezcan de mecanismos compensatorios adecuados como consecuencia de la edad, acentuados en las ratas epilépticas, o bien que estas ratas tengan lesiones en las áreas corticales requeridas para llevar a cabo las funciones cognoscitivas evaluadas en la prueba de alternancia espacial en laberinto T.

REFERENCIAS

1. Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C. J., Dekker, M. J. A. y Overweg, J. (1990). Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia* 31, S9-S20.
2. Aldenkamp, A. P. y Vermeulen, J. (1995). Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia* 38, S52-S55.
3. Aldenkamp, A. P., Mulder, O. G. y Overweg, J. (1997). Cognitive effects of lamotrigine as first-line add-on in patients with localization-related (partial) epilepsy. *Journal of Epilepsy* 10, 117-121.
4. Alloway, K. D., Johnson, M. J. y Wallace, M. B. (1993). Thalamocortical interactions in the somatosensory system: interpretations of latency and cross-correlation analyses. *Journal of Neurophysiology* 70, 892-908.
5. Anderson, G. D., Kim, H. y Warner, M. H. (2000). Impact of taking antiepileptic drugs at school in a group of children and adolescents. *Epilepsy and Behavior* 1, 17-21.
6. Austin, J. K., Smith, S. M., Risinger, M. W. y McNelis, A. M. (1994). Childhood epilepsy and asthma: comparison of quality of life. *Epilepsia* 35, 608-615.
7. Austin, J. K., Huster, G. A., Dunn, D. W. y Risinger, M. W. (1996). Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. *Epilepsia* 37, 1228-1238.
8. Avanzini, G., de Curtis, M., Marescaux, C., Panzica, F., Spreafico, R. y Vergnes, M. (1992). Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35.
9. Avanzini, G., de Curtis, M., Franceschetti, S., Sancini, G. y Spreafico, R. (1996). Cortical versus thalamic mechanisms underlying spike and wave discharges in GAERS. *Epilepsy Research* 26, 37-44.
10. Baker, G. A., Jacobi, A., Buck, D., Stalgis, C. y Monnet, D. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 38, 353-362.
11. Bennett-Levy, J. y Stores, G. (1984). The nature of cognitive dysfunction in school-children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 66, 79-82.
12. Berkovic, S. F., Andermann, F., Andermann, E. y Gloor, P. (1987). Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 37, 993-100.
13. Berkovic, S. F., Cochius, J., Andermann, F., y Andermann, E. (1993). Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 34, S19-30.
14. Bernasconi, R., Lauber, J., Marescaux, C., Vergnes, M., Martin, P., Rubio, V., Leonhardt, T., Reymann, N. y Bittiger, H. (1992). Experimental absence seizures: potential role of gamma-hydroxybutyric acid and GABAB receptors. *Journal of Neural Transmission* 1992.

15. Bourgeois, B. F. D., Prensky, A. L., Palkes, H. S., Talent, B. K., Busch, S. G. (1983). Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Annals in Neurology* 14, 438-444.
16. Bourgeois, B. F. D. (1998). Antiepileptic drugs, learning and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia* 39, 913-921.
17. Bouscara, J., Pinault, D. y Deschenes, M. (1995). Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *European Journal of Neuroscience* 7, 19-30.
18. Brailowsky, S., Silva-Barrat, S. y Naquet, R. (1989). Elementos fisiopatológicos de las epilepsias: aportaciones recientes de la investigación experimental. *Salud Mental* 12, 53-62.
19. Brailowsky, S., Hirsch, E. y Marescaux, C. (1997). Elementos fisiopatológicos de los procesos epilépticos. In *Epilepsia. Aspectos Neurobiológicos, Médicos y Sociales*, A. Feria-Velasco, Martínez, D. y Rubio, F., ed. (México, D. F.: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), pp. 103-146.
20. Brailowsky, S. (2000). *Epilepsia: Enfermedad Sagrada* (México, D. F.: Fondo de Cultura Económica).
21. Brown, R. W. y Whishaw, I. Q. (2000). Similarities in the development of place and cue navigation by rats in a swimming pool. *Development in Psychobiology* 37, 238-245.
22. Caplan, R., Arbelle, S., Guthrie, D., Komo, W. D., Hansen, R. y Chayasirisobhon, S. (1997). Formal thought disorders and psychopathology in pediatric primary generalized and complex partial epilepsy. *Journal of American Academic of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1286-1294.
23. Collins, J. A. (1990). Psychosocial well-being and epilepsy: an empirical study. *Epilepsia* 31, 418-426.
24. Collins, J. A. (1994). International differences in psychosocial well-being: a comparative study of adults with epilepsy in three countries. *Seizure* 3, 183-190.
25. Corcoran, R. y T., P. (1992). Memory failure in epilepsy: retrospective reports and prospective recordings. *Seizure* 1, 37-92.
26. Danober, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M. y Marescaux, C. (1998). Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in Neurobiology* 55, 27-57.
27. Deonna, T. (1995). Cognitive and behavioural disturbances as epileptic manifestations in children: an overview. *Seminars in Pediatric Neurology* 2, 254-260.
28. Devan, B. D., Goad, E. H. y Petri, H. L. (1996). Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiology of learning and memory* 66, 305-323.

29. Devinsky, O. y. Vázquez, B. (1993). Behavioral changes associated with epilepsy. *Neurol-Clin* 11, 127-149.
30. Di Pasquale, E., Keegan, K. D. y Noebels, J. L. (1997). Increased excitability and inward rectification in layer V cortical pyramidal neurons in the epileptic mutant mouse stargazer. *Journal of Neurophysiology* 77, 621-631.
31. Dodrill, C. B. (1986). Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 27, 399-411.
32. D'Hooge, R. y De Devyn., P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews* 36, 60-90.
33. Elixhauser, A., Leidy, N.K., Meador, K., Means, E. y William, M.K. (1999). The relationships between memory performance, perceived cognitive function and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 37, 13-24.
34. Ellenberg, J. H., Hirtz, D. G. y Nelson, K. B. (1986). Do seizures in children cause intellectual deterioration? *National England Journal of Medicine* 314, 1086-1088.
35. Ettinger, A. B., Weisbrot, D. M., Nolan, E. E., Gadow, K. D., Vitale, S. A., Andriola, M. R. (1998). Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 39, 595-599.
36. Fedio, P. y Mirsky, A. F. (1969). Selective intellectual deficits in children with temporal lobe or centroencephalic epilepsy. *Neuropsychologia* 7, 287-300.
37. Fera, A., Martínez, D. y Rubio, F. (1989). *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario* (México: Trillas).
38. Gaillassi, R., Morreale, A., Lorusso, S., Procaccianti, G., Lugaresi, E. y Baruzzi, A. (1988). Carbamazepine and phenytoin, comparison of cognitive effects in epileptic patients during monotherapy and withdrawal. *Archives in Neurology* 45, 892-894.
39. Geller, M. y Geller, A. (1970). Brief amnesic effects of spike wave discharges. *Neurology* 20, 1089-1095.
40. Gershengorn, J., Perrine, K., Luciano, D., Vázquez, D. y Devinsky, O. (1992). Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 33, 140-143.
41. Getova, D., Bowery, N.G. y Spassov, V. (1997). Effects of GABAB receptor antagonists on learning and memory retention in a rat model of absence epilepsy. *European Journal of Pharmacology* 320, 9-13.
42. Gerlai, R. (2000). A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. *Behavior and Brain Research* 108 (1), 63-71.
43. Giovagnoli, A. R., Mascheroni, S. y Avanzini, G. (1997). Self-reporting of everyday

memory in patients with epilepsy: relation to neuropsychological, clinical, pathological and treatment factors. *Epilepsy Research* 28, 119-128.

44. Gloor, P. (1968). Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike-and-wave discharges. *Epilepsia* 9, 249-263.

45. Gloor, P. (1984). Electrophysiology of generalized epilepsy. In *Electrophysiology of epilepsy*, P. A. a. W. Schwarzkrain, H., ed. (Londres: Academic Press), pp. 107-136.

46. Gloor, P. y Fariello, R. G. (1988). Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends in Neuroscience* 11, 63-68.

47. Gloor, P., Avoli, M. y Kostopoulos, G. (1990). Thalamo-cortical relationships in generalized epilepsy with bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. In *Generalized Epilepsy: Neurobiological Approaches*, M. Avoli, Gloor, P., Naquet, R y Kostopoulos, G., ed. (Boston: Birkhauser Boston Inc.), pp. 190-212.

48. Hanai, T. (1996). Quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia* 37, 28-32.

49. Hermann, B. P., Seidenberg, M. y Woodward, A.R. (1996). Memory and epilepsy: current perspectives. *Clin. Nurs. Pract. Epilepsy* 3, 4-8.

50. Holmes, G. L., McKeever, M., Adamson, M. (1987). Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Annals of Neurology* 21, 268-273.

51. Holmes, G. L., Thompson, J. L., Marchi, T. A., Hogan, M. A., Carl, F. G. y Feldman, D. S. (1990). Effects of seizures on learning, memory and behavior in the genetically epilepsy-prone rat. *Annals of Neurology* 27, 24-32.

52. Hosford, D. A., Clark, S., Cao, Z., Wilson, W. A., Lin, F-H., Morrisett, R. A. y Huin, A. (1992). The role of GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science* 257, 398-401.

53. Hosford, D. A., Lin, F. H., Kraemer, D. L., Cao, Z., Wang, Y. y Wilson, T. (1995). Neural network of structures in which GABAB receptors regulate absence seizures in the lethargic (lh/lh) mouse model. *Journal of Neuroscience* 15, 7367-7376.

54. Hosford, D. A. (1995). Models of primary generalized epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 8, 121-125.

55. Janz, D. (1997). The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 38, 4-11.

56. Kharazia, V. N. y W., R. J. (1994). Glutamate in thalamic fibers terminating in layer IV of primary sensory cortex. *Journal of Neuroscience* 14, 6021-6032.

57. Kostopoulos, G. K. (1992). The tottering mouse: a critical review of its usefulness in the study of the neuronal mechanisms underlying epilepsy. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35, 21-36.

58. Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A. y Warter, J-M. (1988). Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neuroscience Letters* 94, 187-191.
59. Lenox, W. G. (1942). Brain injury, drugs and environment as causes of mental decay in epilepsy. *American Journal of Psychiatry* 99, 174-180.
60. Loiseau, P. (1992). Human absence epilepsies. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35, 1-6.
61. Loiseau, P., Duché, B. y Pédespan, J. M. (1995). Absence epilepsies. *Epilepsia* 36, 1182-1186.
62. Lothman, E. W. (1997). Biological consequences of repeated seizures. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, T. A. Engel, ed. (Philadelphia: Lippincott-Raven), pp. 481-497.
63. Luhman, H. J., Mittman, T., van Luijelaar, G. y Heineman, U. (1995). Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Research* 22, 43-51.
64. MacLachlan, R. S., Avoli, M. y Gloor, M. (1984). Transition from spindles to generalized spike and wave discharges in the cat: simultaneous single-cell recordings in cortex and thalamus. *Experimental Neurology* 85, 413-425.
65. Mandelbaum, D. E. y Burack, G. D. (1997). The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Medicine in Child Neurology* 39, 731-735.
66. Marescaux, C., Micheletti, G., Vergnes, M., Depaulis, A., Rumbach, L. y Warter, J-M. (1984). A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia* 25, 325-331.
67. Marescaux, C., Vergnes, M. y Depaulis, A. (1992). Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg- A review. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35.
68. Marescaux, C., Vergnes, M y Bernasconi, R. (1992). GABAB receptor antagonists: potential new anti-absence drugs. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35.
69. Mathivet, P., Bernasconi, R., Reymann, N., Marescaux, C., Vergnes, M. y Bittiger, H. (1996). Different binding characteristics of cortical GABAB receptors in GAERS compared to non-epileptic control rats using agonist and antagonist radioligands. *Pharmacological Review Communications* 8, 203-207.
70. Meencke, H. J. (1985). Neuron density in the molecular layer on the frontal cortex in primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 26, 450-454.
71. Meneses, S., Galicia, O. y Brailowsky, S. (1993). Chronic infusions of GABA into the medial prefrontal cortex induce spatial alternation deficits in aged rats. *Behavioural Brain research* 57, 1-7.
72. Mirsky, A. F. y Van Buren, J. M. (1965). On the nature of the "absence" in

centrencephalic epilepsy: a study of some behavioral, electroencephalographic and autonomic factors. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 18, 334-338.

73. Mirsky, A. F. (1988). Behavioral and psychophysiological effects of petit mal epilepsy in the light of a neuropsychologically-based theory of attention. In *Elements of Petit Mal Epilepsy*, A. F. M. S. y M. Myslobodsky, ed. (New York: Lang), pp. 311-340.

74. Morris, R. G. M. (1981). Spatial Localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation* 12, 239-260.

75. Nehlig, A., Vergnes, M., Marescaux, C. y Boyet, S. (1992). Mapping of cerebral energy metabolism in rats with genetic generalized nonconvulsive epilepsy. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35.

76. Noebels, J. L. y S., R. L. (1979). Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science* 204, 1334-1336.

77. Noebels, J. L. (1984). A single gene error in noradrenergic axon growth synchronizes central neurons. *Nature* 10, 409-411.

78. Noebels, J. L., Quiao, X., Bronson, R.T., Spencer, C., Davisson, M.T. (1990). Stargazer: a new neurological mutant in the mouse on chromosome 15 with prolonged cortical seizures. *Epilepsy Research* 7, 129-135.

79. O'Keefe, J. (1991). An allocentric spatial model for the hippocampal cognitive map. *Hippocampus*. 1, 230-235.

80. Pearce, J.M., Colwill, R.M y Hall, G. (1978). Instrumental conditioning of scratching in the laboratory rat. *Learning and Motivation* 9, 255-271.

81. Premack, D. The codes of beast and man, *Behavioral and Brain Sciences* 6, 125-167.

82. Pumain, R., Louvel, J., Gastard, M., Kurcewicz, L. y Vergnes, M. (1992). Responses to N-methyl-D-aspartate are enhanced in rats with Petit-mal-like seizures. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35

83. Qiao, X. y. Noebels, J. L. (1991). Genetic and phenotypic heterogeneity of inherited spike-wave epilepsy: two mutant gene loci with independent cerebral excitability defects. *Brain Research* 555, 43-50.

84. Rawlins, J., Deacon, M. (1992). Further developments of maze procedures. In *Behavioural Neuroscience. A practical Approach*, A. Sahgal, ed. (Nueva York: Oxford University Press), pp. 95-106.

85. Rodin, E. A., Schmalz, S. y Twitty, G. (1986). Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev in Medicine Child Neurology* 28, 25-33.

86. Roger, J., Dreifuss, F. E., Martinez-Lage, M., Munari, C., Porter, R. J., Seino, M. y Wolf, P. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30, 389-399.

87. Rubio, F. (1997). Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. In *Epilepsia. Aspectos Neurobiológicos, Médicos y Sociales*, A. Feria-Velasco, Martínez, D. y Rubio, F., ed. (México, D.F.: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), pp. 1-24.
88. Sahgal, A. (1992). Passive avoidance procedures. In *Behavioural Neuroscience. A practical Approach*, A. Sahgal, ed. (Nueva York: Oxford University Press), pp. 49-56.
89. Seidenberg, M., Beck, N., Geisser, M. (1986). Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 27, 753-759.
90. Sherman, S. M. y Guillery, R. W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of Neurophysiology* 76, 1367-1395.
91. Sherry, D.E. y Sachter, D.L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review* 94, 439-454.
92. Snead, O. C. (1992). Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 35, 7-20.
93. Snead, O. C. (1992). Evidence for GABAB-mediated mechanisms in experimental absence seizures. *European Journal of Pharmacology* 213, 343-349.
94. Snead, O. C. (1992). GABAB receptor mediated mechanisms in experimental absence seizures in rat. *Pharmacology Communications* 2, 63-69.
95. Snead, O. C. (1995). Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of Neurology* 37, 146-158.
96. Spreafico, R., Mennini, T., Danober, L., Cagnotto, A., Regondi, M. C., Miari, A., De Blas, A., Vergnes, M. y Avanzini, G. (1993). GABAA receptor impairment in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS): an immunocytochemical and receptor binding autoradiographic study. *Epilepsy Research* 15, 229-238.
97. Stefan, H. y Snead, O. C. (1997). Absence seizures. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, T. A. Engel, ed. (Philadelphia: Lippincott-Raven), pp. 579-590.
98. Steriade, M. y L., R. R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological Review* 68, 649-742.
99. Steriade, M., McCormick, D. A. y Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679-685.
100. Stewart, C. y M., R. (1992). The watermaze. In *Behavioural Neuroscience. A practical Approach*, A. Sahgal, ed. (Nueva York: Oxford University Press), pp. 107-122.
101. Swartz, B. E., Simpkins, F., Halgren, E., Mandelkern, M., Brown, C., Krisdakumtorn, T. y Gee, M. (1996). Visual working memory in primary generalized epilepsy. *Neurology* 47, 1203-1212.
102. Tarry, R. (2000) *Aprendizaje: Teoría e Investigación Contemporáneas*. McGrawHill, Madrid.

103. Tsakiridou, E., Bertollini, L., de Curtis, M., Avanzini, G. y Pape, H-C. (1995). Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *Journal of Neuroscience* 15, 3110-3117.
104. Tulving, E. (2000). Memory. In *Oxford Handbook of Memory*, E. Tulving, Fergus, M. y Craik, J., ed. (Nueva York: Oxford University Press).
105. Van Luijckelaar, E. L. J. m. y. C., A.M.L. (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rat. *Neuroscience Letters* 70, 393-397.
106. Vergnes, M., Marescaux, C., Micheletti, G., Reis, J., Depaulis, A, Rumbach, L. y Warter, J-M. (1982). Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neuroscience Letters* 33, 97-101.
107. Vergnes, M., Marescaux, C., Lannes, B., Depaulis, A., Micheletti, G. y Warter, J-M. (1989). Interhemispheric desynchronization of spontaneous spike-wave discharges by corpus callosum transection in rats with petit mal-like epilepsy. *Epilepsy Research* 4, 8-13.
108. Vergnes, M., Marescaux, C. y Depaulis, A. (1990). Mapping of spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats with genetic generalized non-convulsive epilepsy. *Brain Research* 523, 87-91.
109. Vergnes, M., Marescaux, C., Boehrer, A. y Depaulis, A. (1991). Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy Research* 9, 97-104.
110. Vergnes, M. y. Marescaux, C. (1992). Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *Journal of Neural Transmission Supl.* 35.
111. Vermeulen, J. y. A., A. P. (1995). Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Research* 22, 65-95.
112. Watanabe, K., Negoro, T., matsumoto, A., Inokuma, K., Takaesu, E. y Maehara, M. (1984). Epileptic nystagmus associated with typical absence seizures. *Epilepsia* 25, 22-24.
113. Wilson, J. V. y. K., T. (1990). Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Medical History* 34, 185-198.