



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTO DEL ACETALDEHIDO SOBRE EL MODELO  
EPILEPTOGENICO KINDLING AMIGDALINO  
PRACTICADO EN RATAS.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**B I O L O G A**

P R E S E N T A :

**MONICA PADILLA DE LA TORRE**



FACULTAD DE CIENCIAS  
UNAM

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS SAZ



2004

FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION ESCOLAR



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.

ESTA TESIS NO SALA  
DE LA BIBLIOTECA



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA II  
MEZQUITE

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mónica Padilla de la Torre

FECHA: 13 febrero 2004

FIRMA: [Signature]

**ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ**  
**Jefe de la División de Estudios Profesionales de la**  
**Facultad de Ciencias**  
**Presente**

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

"Efecto del acetaldehído sobre el modelo epileptogénico kindling amigdalino practicado en ratas"

realizado por Mónica Padilla de la Torre

con número de cuenta 9653328-8 , quién cubrió los créditos de la carrera de Biología.

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis  
Propietario

Dr. Carlos Paz Tres

Propietario

Dr. Manuel Miranda Anaya

Propietario

M en C. Octavio César García González

Suplente

Dra. Ma.Luisa Fanjul Peña de Moles

Suplente

Dr. Joaquín Manjarréz Marmolejo

**Consejo Departamental de Biología.**

M. en C. Juan Manuel Rodríguez-Chávez.

FACULTAD DE CIENCIAS



UNIDAD DE ENSEÑANZA  
DE BIOLOGÍA

## Dedicatorias:

A mi mamá que es la mujer más valiente y noble que conozco y a mi papá que ha sido siempre mi héroe y el ejemplo a seguir... Mil gracias a los dos que toda la vida han estado apoyándome, que han intentado guiarme, que me han dejado vivir plenamente, que han confiado en mí, y principalmente que me han querido de manera incondicional...me siento sumamente orgullosa de ser hija de unos padres como ustedes.

A Javier Franco que ha significado el amor, el apoyo, la comprensión y la amistad. Muchas gracias por todas las cosas buenas que hemos experimentado juntos y toda la felicidad que has agregado a mi vida.

A mi tía Roselia, porque a pesar de todo lo que hemos vivido, lo bueno y lo malo, nos hemos demostrado que una relación cuando verdaderamente se quiere, puede reconstruirse con amor y ser aun mejor.

A las mejores amigas de mi vida, y por que creo que lo que me une a cada una es un lazo indestructible que quizá a veces esté mas invisible...pero igual de resistente :

Mónica Adriana: (Mondrix) ¿Qué puedo decirte aquí, que luego de 23 años de larga amistad no te haya dicho ya? Solamente que ha sido un honor y un placer caminar prácticamente toda mi vida junto a ti, que eres una niña sensible y maravillosa y que estoy segura que sin ti ahora no sería quien soy. Gracias por todos fabulosos años.

Ania González: (Angios) nunca entenderé como una amistad tan grande, tan intensa y maravillosa, pudo silenciarse de esta manera. Lo cierto es que aunque pasen otros 14 años estarás siempre en mi corazón y no puedo imaginar una mejor camarada en un periodo tan caótico como la adolescencia, que tú...

Jimena Vergara: (Fly) eres sin duda una de las mejores personas que conozco y con muy pocas he tenido la sensación de paz y armonía que he experimentado en tu compañía. La amistad contigo en los días de luz brillantes y oscuridad absoluta, definitivamente han sido uno de los mejores regalos de la vida.

Sara B.González: (Betirijas) el alma gemela que uno siempre busca en la vida, normalmente es un amigo. La compatibilidad de personalidades va mas allá de lo diferentes o parecidas que aparentemente somos, es una conexión única que existe y que a tu lado ha sido una de las sensaciones mas increíbles ...saber que contamos siempre la una con la otra, es algo incomparable .

Verónica Custodio: (Verinky) eres mi ejemplo... de compañerismo, de trabajo en equipo, de eficiencia, de honestidad, de reflexión, de madre, pero sobre todo, de lo que significa ser una buena amiga. Gracias por enseñarme muchas veces a trabajar, a analizar y principalmente por enseñarme que aceptar mis errores es algo difícil, pero que soy capaz de eso y más.

A todos los maravillosos amigos que han dejado una marea importante en mi vida, que son parte de mí y que quiero de manera muy especial: (por orden de aparición en mi vida)

Ireri Villamar (Pire), Chrisitan Macía (Chre), Eric Arguello (Ebrik), Alejandro Gerber (Huevo), Luis F. González, Hugo Reyes (Hiu), Xavier Vilar (Xavi Vili), Luis A. González (pollo), Pavel Bceicz (Pavs), Iñigo Pereda (Pirujo), Rodrigo Planter (Panks), Shzila Cadet (Shzik), Hektor Bonilla (Espía), Raquel (Raqui) Luz Aleántara (Pirujita 1), Sandra Acevedo (Pirujita 2), David Ortiz (Dave Chow), Roberto Suárez (Bob), Dr. Pedro Pérez (Dr. Pitirijas), Alari Huesca (Jale), Hektor Olguín (Heketa Chow), Mónica Salas (Móni), Leopoldo Rodríguez (Polo), Rosana Diego (Piru).

Principalmente quiero dedicar esta tesis a dos personas fundamentales en mi vida:

Mi muy querida Low, no existen las palabras para agradecer todo lo que me diste: el amor, los buenos ratos, los sueños, las excelentes discusiones, las buenas comidas y mucho más. Siempre encontrabas la forma más eficiente de hacerme reír y al mismo tiempo darme el cariño más dulce e incondicional de la tierra... mi muñequita de rococo. Siempre vivirás en mi mente y en mis más lindos recuerdos, simplemente porque fuiste, eres y serás parte de mí.

*In memoriam*

Alceita, que me dejaste en la frialdad de este mundo...amiguita bonita, este trabajo existe gracias a ti, recuerdo bien cuando me ensañaste a estimular las ratitas..... A veces quiero pensar que la promesa que hicimos sea una realidad (aunque me costara mucho trabajo cumplirla), por que significaría volver a estar a tu lado. Estarás siempre presente y a mi lado, porque amigas como tú son simplemente inolvidables.

*In memoriam*



## Agradecimientos:

A nuestra máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México y por supuesto, a la H. Facultad de Ciencias.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" por todas las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

Al departamento de Neurofisiología y en particular al Dr. Carlos Paz Trés por permitir el desarrollo de este trabajo bajo su tutela.

Al Dr. Francisco Rubio Donnadizu y al Programa Prioritario de Epilepsia por el apoyo brindado para la asistencia al 2º congreso latino-americano de epilepsia, 27º brasileño, realizado en Foz do Iguaçu, Brasil en el año 2002.

Al Biol. Francisco Gutiérrez Bazza por todo el apoyo técnico, académico y los buenos momentos en el laboratorio.

A mi profesor de biología José Crazo, por haber sido parte de mi formación en el maravilloso universo de la biología.

A Ma. Carmen Rubio Osornio, Verónica Custodio, Javier Brito Brito, Edith González Guzmán y Francisco Gutiérrez Bazza por su ayuda académica y su amistad.

A los sres. Teresa y Guadalupe Franco, que tan lindos han sido conmigo.

A mi abuelita Aurora y a Nadia A. Calderas Padilla, por toda la comprensión y afecto que me han brindado a lo largo de mi vida.

A mis sinodales: Dra. Ma. Luisa Fanjul, Dr. Manuel Miranda, Dr. Joaquín Manjarréz y al M en C. Octavio García por el tiempo dedicado a la revisión a esta tesis.

Principalmente agradezco a todas las ratitas que dieron su vida para la realización de este trabajo...

# ÍNDICE

Resumen.....	1
I. Introducción.....	2
1. Epilepsia .....	2
1.1. Participación de la inhibición y excitación en la epilepsia .....	5
1.2. Ácido $\gamma$ -aminobutírico y su participación en la epilepsia .....	6
1.3. Ácido glutámico y su participación en la epilepsia.....	8
1.4. Clasificación de las epilepsias .....	11
1.5. Modelos experimentales de epilepsia.....	16
2. Kindling.....	19
2.1. Participación del ácido $\gamma$ -aminobutírico en el kindling.....	22
2.2. Participación del N-Metil-D-aspartato y el ácido glutámico en el kindling.....	24
3. Alcoholismo.....	24
3.1. Efectos del etanol sobre el Sistema Nervioso central.....	28
3.2. Efectos del etanol sobre el sistema GABAérgico y glutamatérgico.....	30
3.2.1. Etanol: corto plazo.....	31
3.2.2. Etanol: largo plazo .....	32
3.3. Etanol y crisis convulsivas.....	33
4. Acetaldehído.....	36
4.1. Efectos del acetaldehído en el Sistema Nervioso Central.....	38
II. Planteamiento del problema.....	41
III. Hipótesis.....	42
IV. Objetivos.....	42
V. Material y método.....	43
VI. Resultados.....	46
VII. Discusión.....	50
VIII. Conclusión.....	53
IX Referencias.....	54

## Abreviaturas:

Acetil CoA	Acetil coenzima A.
acH	Acetaldehído.
ADH	Alcohol-deshidrogenasa.
AMG	Amígdala.
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol.
CCaSV	Canales de calcio sensibles a voltaje.
CTCG	Crisis tónico-clónico generalizadas.
CTZ	Corteza.
DSM	Manual Estadístico y Diagnóstico de Desórdenes Mentales.
EEG	Electroencefalograma.
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico.
GABA <sub>A</sub>	Receptor a GABA tipo A.
Glu	Glutamato.
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia.
ip	Intraperitoneal.
KA	Kainato.
LTP	Potenciación a largo plazo.
MK-801	5R, 10S-(+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] cicloheptén-5,10-imina o dizolcipina.
NAD	Nicotín adenín dinuclótido.
NMDA	N-metil-D-aspartato.
PD	Post-descarga.
SNC	Sistema Nervioso Central.
SAA	Síndrome de Abstinencia Alcohólica.

## RESUMEN

En pacientes epilépticos, el consumo de etanol se considera como factor de riesgo para presentar crisis convulsivas o incrementar su frecuencia. Sin embargo, la relación entre la epilepsia y el alcoholismo es compleja y controversial. Con el objeto de conocer la interacción entre la epilepsia y el alcoholismo, se administró el principal metabolito del etanol, el acetaldehído (acH), que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y permanecer en el cerebro hasta 120 horas después de una inyección intraperitoneal.

En este trabajo se evaluaron los efectos de la administración a corto y largo plazo de acetaldehído sobre las crisis provocadas por el modelo epileptogénico kindling amigdalino en ratas; y para ello se administró diariamente el acetaldehído (1mg/Kg) intraperitoneal (ip); diez minutos después se estimuló la amígdala. Los efectos de esta condición fueron comparados con un grupo tratado con solución salina. Ambos fueron considerados grupos a corto plazo. Cuatro grupos más fueron tratados con acetaldehído o solución salina durante 30 y 60 días antes y durante la estimulación kindling (grupos de largo plazo). Todos los grupos fueron comparados con un grupo tratado únicamente con estimulación kindling.

Se encontró que las ratas con administración a corto plazo de acH, requirieron un mayor número de estimulaciones para presentar crisis tónico-clónico generalizadas, es decir, que retardó el establecimiento del modelo. En los grupos con administración crónica de acH se obtuvo el efecto contrario, las ratas requirieron un menor número de estímulos para el establecimiento del modelo. Estos resultados sugieren que el acH, podría ser responsable de los eventos convulsivos observados en el alcoholismo, y quizá esté en relación con un desequilibrio entre el sistema inhibitorio mediado por GABA y el sistema excitatorio mediado por glutamato.

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. EPILEPSIA:

La palabra epilepsia deriva del verbo griego epilambanein (επιλαμβάνειν), que quiere decir “será poseído”, “será tomado”, “será atacado”. Hipócrates en el año 400 a.C. fue el primero en proponer que la epilepsia era una enfermedad del cerebro que debía ser tratada con dieta y drogas y además carecía de implicaciones religiosas. Debido a que las crisis eran consideradas un ejemplo de posesión demoniaca, se creyó que la epilepsia era una “enfermedad sagrada” y aproximadamente hasta el siglo V d.C., la palabra adquirió poco a poco la particular y específica acepción que manejamos hoy en día (Engel y Pedley, 1998).

Los conceptos modernos de epilepsia se originaron por el trabajo de médicos y científicos a mediados del siglo XIX, entre los más importantes destaca John Hughlings Jackson (Barcells, 1999). De sus observaciones Jackson formuló una moderna definición de epilepsia; “ocasional, excesiva y desordenada descarga del tejido nervioso”, concluyendo que esta descarga ocurre en todos los grados, en cualquier estado de enfermedad o salud a todas las edades y en innumerables circunstancias (Engel y Pedley, 1998).

La epilepsia no es una enfermedad específica, o un síndrome sencillo, pero podría incluirse en la categoría de síntoma complejo que provoca cualquier número de desórdenes en las funciones cerebrales que por sí mismos podrían ser una variedad de procesos patológicos. Los términos **convulsión, crisis y crisis cerebrales** se refieren a episodios paroximales recurrentes de disfunción cerebral manifestada por alteraciones conductuales estereotipadas.

La epilepsia es un grupo de condiciones neurológicas que fundamentalmente se caracterizan por ser recurrentes. Las crisis epilépticas sin embargo, representan las manifestaciones clínicas (síntomas y signos), que resultan de patrones de descarga excesivos sincrónicos y anormales de las neuronas localizadas predominantemente en la corteza cerebral. Esta actividad paroxística anormal es usualmente intermitente y

autolimitada. A la fecha, ninguna definición de epilepsia es definitiva o completamente inclusiva (Engel y Pedley, 1998).

Debido a la gran cantidad de características, etiologías, signos y síntomas que puede llegar a presentar, su definición provocó una gran polémica entre las diferentes escuelas neurológicas, fue por ello que en 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió la epilepsia como "una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas (Rubio-Donnadieu, 1997; Brailowsky y García, 1999).

Los mecanismos precisos que intervienen en la producción de la descarga neuronal excesiva de la epilepsia no han sido dilucidados por completo. Al parecer existen varios mecanismos posibles para que un grupo de neuronas pueda volverse hiperexcitable y propenso a descargar en exceso como son:

**a) Alteración de los potenciales de membranas neuronales:**

Las neuronas permanecen en estado de excitabilidad gracias a los gradientes de concentración iónica a través de las membranas. La concentración de iones  $\text{Na}^+$  dentro de la neurona es mucho menor que la existente en el líquido extracelular, en tanto que la concentración iónica intracelular de  $\text{K}^+$  es mucho mayor que su respectiva concentración extracelular. Estos gradientes de concentración mantienen polarizada la membrana neuronal, quedando el interior de la célula con un potencial más negativo en relación con el exterior. Las enfermedades que alteran la concentración extracelular de  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{+2}$  pueden afectar la excitabilidad neuronal de todo el sistema nervioso. Si la concentración extracelular de  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{+2}$  disminuye con relación a su concentración intracelular (como la enfermedad de Addison o el hipoparatiroidismo), la diferencia de potencial a través de la membrana puede disminuir el umbral de acción autopropagado. Debido a lo anterior, las neuronas se vuelven hiperexcitables y aumenta el riesgo de epilepsia. Se desconoce aún si las enfermedades cerebrales localizadas pueden alterar los potenciales de membrana de las neuronas donde se halla la lesión (Sutherland y cols., 1982).

**b) Alteración de la transmisión sináptica:**

La liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico afecta la excitabilidad de la membrana postsináptica neuronal. Por ejemplo, en determinadas sinapsis la acetilcolina tiene un efecto excitatorio, mientras que la sinapsis del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), tiene un efecto inhibitorio. Una deficiencia de fosfato de piridoxal, que cataliza la síntesis del GABA, puede disminuir de tal forma la inhibición mediada por GABA que ciertos sitios del encéfalo pueden volverse suficientemente hiperexcitables para causar la epilepsia. Algunos medicamentos que previenen las crisis epilépticas alteran las concentraciones de los neurotransmisores como el GABA, la serotonina y la noradrenalina (Sutherland y cols., 1982).

**c) Alteración de la actividad de los centros neuronales inhibitorios:**

Exclusivamente en la corteza cerebral existen grupos de neuronas cuya función es la de inhibir otras neuronas. Si se produce una lesión sobre estos centros neuronales, se elimina la inhibición que ejercía sobre las demás neuronas, volviéndose estas últimas hiperexcitables (Sutherland y cols., 1982).

**d) Alteración generalizada de excitabilidad neuronal:**

Además de los factores que pueden incrementar la excitabilidad neuronal por mecanismos conocidos, existen otros que pueden hacerlo en forma difusa a través de mecanismos bioquímicos o bioeléctricos que aún no se comprenden del todo por ejemplo la hipoxia, fiebre, alcalosis, sobrehidratación, supresión barbitúrica, entre otros (Sutherland y cols., 1982).

**e) Alteración del umbral epiléptico del encéfalo:**

Aún sin contar con ninguno de los factores anteriores, cada cerebro puede ser lo suficientemente hiperexcitado para producir crisis convulsivas si se expone a un flujo eléctrico de intensidad adecuada. La intensidad que se requiere varía dependiendo del umbral de cada cerebro en particular (Sutherland y cols., 1982).

La manera como una descarga epiléptica se manifiesta depende de la zona del encéfalo en que se origina la descarga, de las zonas a las que difunde y patrones de actividad (Sutherland y cols., 1982; Bear y cols., 1998).

### **1.1. Participación de la Inhibición y excitación en la epilepsia**

El funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC), depende de manera predominante de la comunicación entre neuronas. Uno de los mecanismos que cambió el modo de pensar con respecto a la regulación de la actividad de las neuronas individuales y de circuitos neuronales completos, fue sin duda el de la transmisión sináptica inhibitoria. En el SNC la posibilidad de que la actividad de una neurona provoque una inhibición de la neurona postsináptica correspondiente, cambia radicalmente las posibilidades de ejercer un control sobre el funcionamiento de los circuitos: un grupo de neuronas podrá ser excitado mediante la activación de sinapsis excitatorias, pero esto sólo podrá ocurrir si la excitación es suficiente para alcanzar el umbral de disparo, es decir, si supera a las sinapsis inhibitorias que puedan estar ejerciendo efecto sobre ese grupo neuronal. Por otro lado, las neuronas podrán excitarse por desactivación de sinapsis inhibitorias, es decir, por inhibición de la inhibición (Tapia y Massieu, 1997).

En la actualidad el foco de atención más interesante para la neuroquímica son las alteraciones en la función sináptica, ya que éstas constituyen el proceso central de la comunicación interneuronal y por lo tanto del funcionamiento del SNC, lo que se manifiesta cuando se considera que la actividad de los circuitos neuronales depende del equilibrio entre las sinapsis excitadoras y las inhibitorias: si se incrementa la actividad de las primeras o disminuye la de las segundas, habrá una hiperexcitabilidad, que es una de las características definitorias de la aparición de la epilepsia. Los dos sistemas de transmisión sináptica predominantes en el mantenimiento del equilibrio mencionado, sin que esto quiera decir que no participa ningún otro neurotransmisor, son la transmisión inhibitoria mediada por GABA y la excitatoria mediada por el glutamato. De aquí que sea importante considerar las alteraciones en estos dos sistemas de transmisión sináptica y su relación con las epilepsias (Tapia, 1991).

## 1.2. Ácido $\gamma$ -aminobutírico y su participación en la epilepsia.

En las últimas cuatro décadas, con los descubrimientos sobre la amplia y numerosa distribución de sinapsis inhibitorias dentro del cerebro de mamíferos, y de sus múltiples funciones reguladoras del SNC, como la del control de la actividad motora, así como la identificación de dos aminoácidos que funcionan como neurotransmisores inhibitorios, el GABA y la glicina, y su localización regional en el cerebro de circuitos ricos en sinapsis GABAérgicas y glicinérgicas, han abierto un extenso panorama en el conocimiento de los mecanismos del control de los movimientos y de sus alteraciones (Tapia y Massieu, 1997).

La participación del GABA en la regulación de excitabilidad motora ha sido concluyente, basta con inhibir la síntesis, la liberación sináptica de este neurotransmisor o bloquear su receptor post-sináptico para que se presenten eventos convulsivos. Por el contrario, fármacos que facilitan la función de las sinapsis GABAérgicas, como las benzodiazepinas, los barbitúricos, o ciertos inhibidores de la degradación metabólica como el ácido valpróico o del transportador membranal del aminoácido, tienen efectos anticonvulsivos (Tapia, 1983).

El receptor a GABA tipo GABA<sub>A</sub> es un complejo que media un incremento en la conductancia iónica de Cl<sup>-</sup> en la membrana con un potencial de equilibrio similar al de reposo de -70mV. El complejo está formado por cinco principales dominios, los cuales incluyen sitios de unión localizados en o cerca del canal de Cl<sup>-</sup> para GABA, benzodiazepinas, barbitúricos, picrotoxina, así como un sitio de anclaje para anestésicos y esteroides (figura 1). Estos dominios modulan la respuesta a la estimulación del GABA (Lüddens y Korpi, 1996; Olsen y DeLorey, 1999). El receptor GABA<sub>A</sub> es el principal blanco molecular en la acción de muchas drogas en el cerebro, entre ellas se encuentra el etanol (Olsen y DeLorey, 1999). El sitio de unión del GABA y su actividad, están en relación directa con la apertura del canal iónico de Cl<sup>-</sup>. Una gran variedad de agonistas se unen a este sitio y provocan respuestas como las de GABA. Uno de los agonistas más usados es el muscimol. El clásico antagonista de este receptor, es la bicuculina, potente pro-convulsivo, que reduce la corriente iónica de Cl<sup>-</sup>, disminuyendo también la frecuencia y el tiempo de la apertura de su canal iónico.

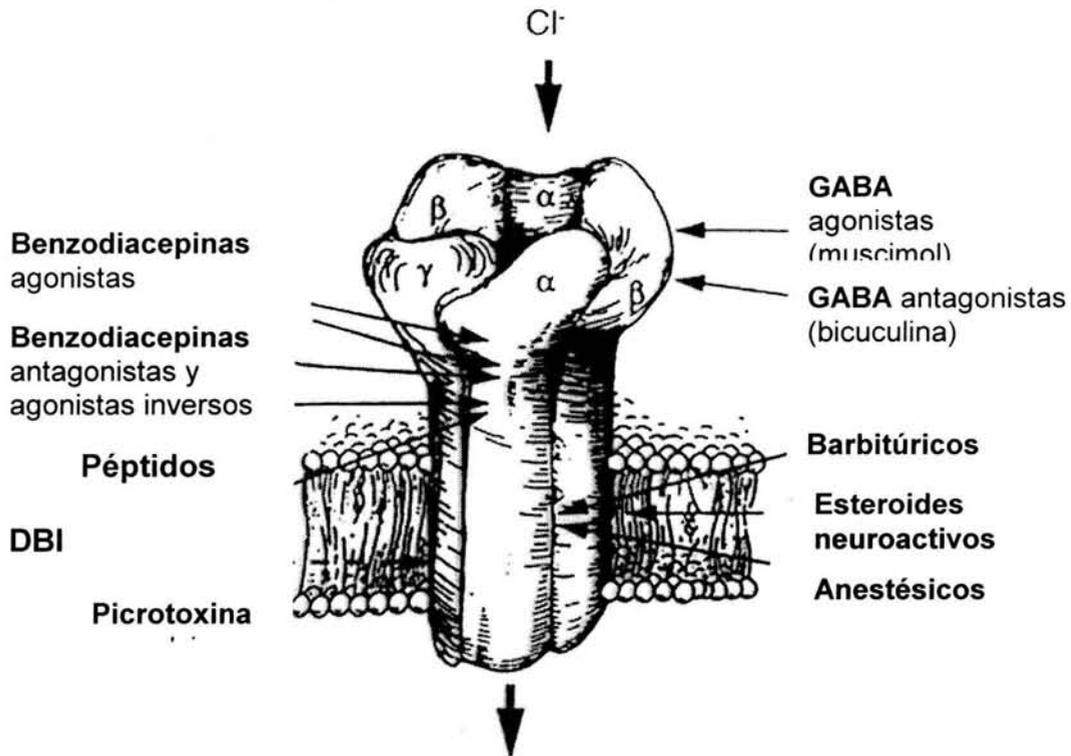


Figura 1. Esquema de la estructura del receptor GABA<sub>A</sub>. Contiene dos unidades α y β, y una sola subunidad γ, las cinco subunidades conforman el canal iónico permeable a Cl<sup>-</sup>. Algunas drogas y ligandos interactúan con el receptor GABA<sub>A</sub> modulando positiva o negativamente la conductancia del ión cloruro a través del canal iónico (Tomado de Paul, 1995).

En general, los bloqueadores de los canales de Cl<sup>-</sup> son compuestos pro-convulsivos como la picrotoxina.

La subunidad α benzodiacepina forma parte integral del receptor GABA<sub>A</sub>, por lo cual estos fármacos se clasifican hoy en día junto con sus agonistas, como drogas depresoras del SNC mostrando efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, de relajación muscular, sedativos e hipnóticos a través de su acción sobre el canal iónico acoplado al receptor GABA<sub>A</sub> (Lüddens y Korpi, 1996), que da como resultado un incremento en la transmisión GABAérgica. De estudios electrofisiológicos, se sabe que las benzodiacepinas incrementan la frecuencia de apertura del receptor al GABA<sub>A</sub>, la actividad inhibitoria y de ahí sus efectos terapéuticos (Olsen y DeLorey, 1999). Los barbitúricos comprenden otra clase de drogas usadas terapéuticamente como

anestésicos y antiepilépticos. A concentraciones farmacéuticas incrementan las uniones alostéricas de las benzodiazepinas y del GABA y son capaces también de incrementar el tiempo de apertura de los canales iónicos y del flujo iónico, como las benzodiazepinas, lo cual indica que probablemente utilicen un mecanismo muy similar; donde existe un incremento en la actividad GABAérgica lo que le confiere esas propiedades terapéuticas (Olsen y DeLorey, 1999).

### **1.3. Ácido glutámico y su participación en la epilepsia.**

El ácido glutámico o glutamato está constituido por 5 carbonos; es un aminoácido dicarboxílico, que cumple los criterios para ser considerado neurotransmisor (Cotman e Iversen, 1987); es sintetizado a partir de la glucosa, precursores del ciclo de Krebs y de la glutamina por la enzima glutaminasa (McGeer y McGeer, 1989). El glutamato es un componente de la síntesis de proteínas y péptidos como el glutatión (Fonnum, 1984), funciona como un fijador del grupo amino para desintoxicar al cerebro de amonio y es un precursor inmediato de la síntesis GABA. El glutamato se almacena y se transporta en las vesículas sinápticas (Maycox y cols., 1990) y es liberado de forma  $Ca^{2+}$ -dependiente hacia el espacio extracelular (Nicholls, 1989).

Es importante mencionar que los receptores postsinápticos para glutamato también son sensibles al aspartato y a otros aminoácidos excitadores.

Para el glutamato se han reportado hasta 5 subtipos de receptores, que se han clasificado en ionotrópicos (acoplados a una canal iónico) y metabotrópicos (acoplados a la formación de segundos mensajeros).

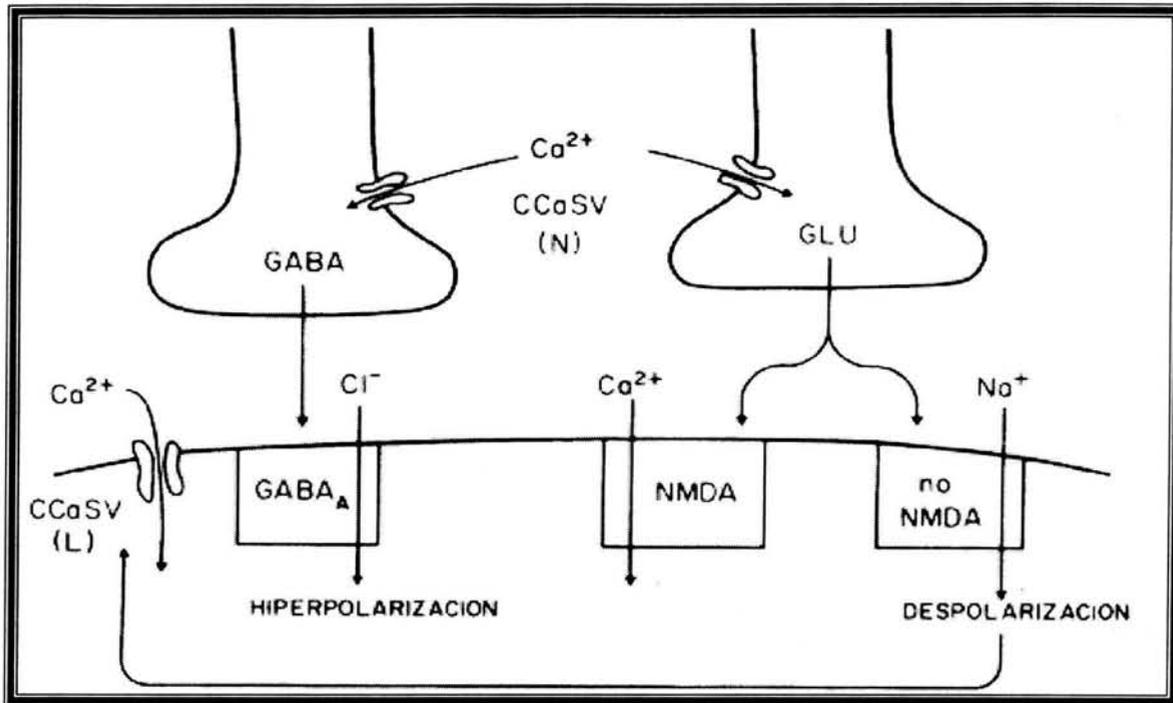


Figura 2. Cuando el potencial de acción alcanza la terminal, se abren los canales de calcio sensibles a voltaje (CCaSV), y el  $Ca^{2+}$  penetra y dispara el mecanismo liberador del transmisor. En la región postsináptica, el complejo receptor-ionóforo de  $Cl^{-}$  deja pasar a este anión como respuesta a la unión de GABA y la neurona se hiperpolariza. En contraste, la unión del glutamato con sus receptores produce dos tipos de respuestas: la apertura de canales de  $Ca^{2+}$  asociados al receptor NMDA, o de canales de  $Na^{+}$  asociados al receptor tipo no-NMDA. En el primer caso la célula aumenta su excitabilidad y genera potenciales de  $Ca^{2+}$ , y el segundo la neurona se despolariza, lo cual trae como consecuencia la apertura de los CcaSV de la membrana somática, principalmente los canales de calcio tipo L, sensibles a las dihidropiridinas. La entrada de  $Ca^{2+}$  incrementa aún más la hiperexcitabilidad (Tomado de Tapia, 1991).

Los receptores ionotrópicos a su vez se han clasificado en tres subtipos:

- a) N-Metil-D-Aspartato (NMDA)
- b) Kainato (KA)
- c)  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol

La activación de estos receptores provoca la apertura de un grupo de canales iónicos que se tipifican por sus diferentes permeabilidades al  $Na^{+}$ ,  $Ca^{2+}$  (Dingledine y McBain, 1999):

La nomenclatura más común para estos receptores de glutamato es: receptores NMDA y no-NMDA, el primero está asociado a un canal iónico de  $\text{Ca}^{2+}$  (figura 2), mientras que los segundos con flujo iónico de  $\text{Na}^+$ .

Cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  penetra en las neuronas y aumenta su concentración intracelular, es capaz de generar descargas de tipo epiléptico. De esto se deduce que un incremento en la apertura de los canales asociados a los receptores resultará en la producción crisis convulsivas, lo que ocurre cuando se administran agonistas del receptor NMDA.

Recíprocamente, se ha demostrado que las drogas que actúan impidiendo la activación de receptores a aminoácidos excitatorios, especialmente los de tipo NMDA, tienen efectos anticonvulsivos (Tapia 1991).

Se sabe que el NMDA administrado por cualquier vía es capaz de producir despolarizaciones y crisis (Mathis y Ungerer, 1992; Mares y Velisek 1992; De Deyn y cols., 1992) y que está involucrado en el mecanismo de la epileptogénesis (Avoli, 1991; Heinemann, 1991; De Deyn y cols., 1992; Dichter, 1994; McNamara, 1992; Löscher, 1993; Rogawsky, 1992).

En conclusión la participación del receptor NMDA en la actividad epiléptica se ha reconocido por las siguientes razones: 1) los antagonistas de NMDA suprimen las crisis inducidas con varios fármacos convulsivos, kindling y la actividad epileptiforme de tejido cerebral extraído de focos epilépticos humanos (Avoli, 1991); 2) tienen un papel clave en varios procesos plásticos como el kindling y la potenciación a largo plazo (LTP); 3) la activación de receptores NMDA está involucrada con neurodegeneración y su histopatología es similar a la observada en animales y pacientes con crisis epilépticas (Lehmann, 1991).

El comienzo de las crisis parciales en humanos se asocia con un incremento focal en la liberación de glutamato y aspartato. Esto ha sido demostrado con el uso de cánulas de microdiálisis incorporadas en electrodos estándar de profundidad durante las crisis espontáneas de pacientes ambulatorios (During y Spencer, 1993) y durante crisis evocadas durante procedimientos quirúrgicos (Chapman , 1998).

#### **1.4. Clasificación de las epilepsias**

El fenómeno de la epilepsia es el resultado de una alteración del equilibrio que debe existir entre los estímulos inhibitorios y los excitatorios que determinan la descarga neuronal normal. Este complejo sintomático es secundario a muchos factores etiológicos, de origen genético, metabólico, o bien factores asociados como el postraumático, ya sea secundario a daño perinatal o traumatismo cráneo-encefálico. Aún cuando los factores neuroquímicos están involucrados a nivel de la membrana neuronal y de la sinapsis, el fenómeno epiléptico se ha descrito basado en términos de una descarga electrofisiológica anormal que abarca una población más o menos grande de neuronas. Esta descarga se va a sincronizar de acuerdo con la etiología del fenómeno y su intensidad, lo que da como resultado, alteraciones electroencefalográficas y manifestaciones clínicas que pueden ser focales o generalizadas, simples o complejas (Rubio-Donnadieu, 1997).

La clasificación de las crisis como un fenómeno natural ha formado parte de la historia médica desde el principio. Una de las primeras clasificaciones fue respecto al origen de las crisis epilépticas y se dividen en: idiopáticas (asintomáticas) y sintomáticas con el objeto de conocer sus causas principales y cómo detenerlas. Este propósito se fue realizando a través de los siglos, primero con la aplicación de la patología y la anatomía, después con el desarrollo de las investigaciones neurofisiológicas; y más recientemente, con el descubrimiento de drogas antiepilépticas. La era moderna de antiepilépticos permitió el aumento del conocimiento sobre fisiopatología de las crisis individuales. Desde entonces se han desarrollado fármacos antiepilépticos para un efecto fisiológico particular, y su uso refleja un tipo particular de crisis.

Los avances en la clasificación de crisis epilépticas en el s. XIX incluyeron ya la diferencia entre las crisis parciales y generalizadas de Jackson, que se puso en marcha después de que la comisión de clasificación de la liga internacional contra la epilepsia (ILAE), la aprobó en 1964-1969 (Rubio-Donnadieu, 1997).

Finalmente todos los nuevos avances, permitieron que la ILAE desarrollara en 1981 la clasificación de crisis epilépticas (Tabla 1), que es la más actualizada hasta hoy y está

orientada a identificar las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas de los enfermos en correlación con las alteraciones electroencefalográficas de dichas crisis.

Hasta la fecha, éstos son los criterios que se utilizan para seleccionar el medicamento apropiado para cada una de las diferentes crisis epilépticas (ILAE, 1989).

La clasificación de las crisis epilépticas sigue basada en un concepto primario, que es el de establecer una diferencia entre crisis generalizadas desde un principio y aquellas focales o parciales, en que el fenómeno eléctrico se inicia en un grupo neuronal determinado, en alguna parte de la corteza cerebral y que puede expresarse de una manera simple sin alteración de la conciencia o bien de una manera compleja, es decir, con alteración de la conciencia. En virtud de que hasta la fecha no se conoce con exactitud el sustrato anatómico y la misma etiología de la epilepsia, la comisión de clasificación de terminología de la ILAE decidió no considerar estos dos factores (Dreifuss, 1998; Rubio-Donnadieu, 1997). Este criterio no es útil para obtener datos epidemiológicos, ya que los factores etiológicos no se toman en cuenta. Es por eso que la ILAE ha desarrollado una clasificación de epilepsias, para poder integrar síndromes que afectan a subgrupos específicos y así poder clasificar en varios grupos, a las personas que sufren de epilepsia (ILAE, 1989).

Los síndromes epilépticos son considerados como un trastorno caracterizado por un grupo de signos y síntomas que pueden presentarse asociados de una manera común. Estos signos y síntomas pueden ser clínicos con una evolución característica, con uno o varios tipos de crisis epilépticas, con presentación y recurrencia semejantes, así como hallazgos neurológicos y psicológicos, corroborados con datos de técnicas asociadas como la electroencefalografía y la neuroimagenología. Los síndromes en contraste con las enfermedades, pueden tener diferentes etiologías, pero en algunos de ellos tienen pronósticos importantes (ILAE, 1989; Rubio-Donnadieu, 1997).

Los síndromes epilépticos se dividen al igual que las crisis epilépticas, de acuerdo con la naturaleza o las características de los ataques en focales o generalizados, y se clasifican también, de acuerdo con su etiología (es decir, epilepsia sintomática o epilepsia secundaria) y aquellas que no tienen una etiología conocida que serían las clásicas epilepsias idopáticas (primarias) o las criptogénicas, de etiología oculta (Tabla 2) (ILAE, 1989; Rubio-Donnadieu, 1997). Clasificar las crisis epilépticas significa

describirlas correctamente, identificarlas para su diagnóstico y para la selección del tratamiento específico. Por lo tanto resulta esencial distinguir por ejemplo, entre una crisis de ausencia de una crisis parcial compleja, donde ambas se caracterizan únicamente por un periodo imprevisto y sin respuesta.

Sin embargo, una crisis de ausencia y una crisis parcial compleja demandan un tratamiento completamente diferente (Dreifuss, 1998). Desde el punto de vista científico y académico, es indispensable unificar los criterios y la terminología mediante una clasificación adecuada para entender y conocer mejor la epilepsia.

La clasificación también resulta esencial para la compilación exacta de datos para la estadística médica. La incidencia y prevalencia de varias condiciones son derivadas de lo que se encuentra en reportes médicos.

Por ejemplo, el desarrollo de muchas drogas antiepilépticas se realiza en varios países de manera simultánea, la comparación de esos datos es absolutamente esencial para la investigación médica y el conocimiento de éste síndrome, siempre y cuando se basen todos en una clasificación con unificación de criterios y terminología respecto a las características de las crisis y los síndromes factores (Dreifuss, 1998).

**TABLA 1**  
**Clasificación de crisis epilépticas.**  
**(Liga Internacional Contra la Epilepsia).**

**1. Crisis parciales (focales o locales):**

**A) Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)**

- \* Con signos motores.
- \* Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales (alucinaciones simples, hormigueo, luces).
- \* Con síntomas o signos autonómicos (molestias epigástricas, palidez, sudoración, piloerección).
- \* Con síntomas psíquicos (trastornos de la función cerebral superior). Rara vez aparecen sin alteración de conciencia, por lo que se observan más frecuentemente como crisis parciales complejas.

**B) Crisis parciales complejas (con pérdida de la conciencia)**

- \* Con trastornos de conciencia al inicio.
- \* Con manifestaciones simples y trastornos de conciencia.
- \* Con automatismos.

**C) Crisis parciales secundariamente generalizadas**

- \* Crisis parcial simple.
- \* Crisis parcial compleja.
- \* Crisis parcial simple-compleja.
- \* Crisis tónico-clónico generalizada.

**2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)**

**A) Ausencias**

- \* Ausencias típicas
- \* Ausencias atípicas.
- \* Ausencias que progresan a crisis tónico-clónico generalizadas.

**B) Crisis mioclónicas**

- \* Sacudidas mioclónicas
- \* Crisis clónicas.

**C) Crisis tónicas**

**D) Crisis tónico-clónicas**

**E) Crisis atónicas**

**3. Crisis epilépticas no clasificadas**

Se incluyen las crisis que no pueden clasificarse por datos incompletos o insuficientes y que no permiten incluirse en las categorías descritas.

**Adendum**

**I. Crisis repetitivas**

Sin provocación y aparición inesperada o provocadas por fatiga, alcohol o emociones

**II. Crisis repetitivas prolongadas (status epilepticus)**

Status significa una situación fija o permanente, puede ser parcial o generalizado

Tabla 1. Clasificación de las epilepsias. Tomado de Epilepsia. 1981.22:489-501

**TABLA 2**  
**Clasificación internacional de síndromes epilépticos.**  
**(Liga internacional Contra la Epilepsia)**

**I. Relacionadas con su localización ( focal, local o parcial).**

**A) Idiopáticas (inicio relacionado con la edad)**

- \* Epilepsia infantil benigna con puntas centro temporales.
- \* Epilepsia infantil con paroxismos occipitales.
- \* Epilepsia primaria de la lectura.

**B) Sintomáticas (epilepsia de etiología específica)**

- \* Epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow).
- \* Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas).
- \* Síndromes relacionados con localizaciones anatómicas:
  - ° Epilepsia del lóbulo temporal    ° Epilepsia del lóbulo frontal.
  - ° Epilepsia del lóbulo parietal.    ° Epilepsia del lóbulo occipital.

**C) Criptogénicas (presumiblemente sintomáticas pero con etiología incierta).**

Se definen por tipo de crisis, características clínicas y localización anatómica.

**II. Epilepsia y síndromes generalizados**

**A) Idiopáticas (inicio relacionado con la edad).**

- \* Convulsiones neonatales familiares benignas.
- \* Convulsiones neonatales benignas.
- \* Epilepsia mioclónica benigna de la niñez.
- \* Epilepsia ausencias infantiles (picnolepsia).
- \* Epilepsia ausencias juveniles.
- \* Epilepsia mioclónicas juvenil.
- \* Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar.
- \* Epilepsia con crisis precipitadas por modos específicos de precipitación (epilepsias reflejas).

**B) Criptogénicas y/o sintomáticas**

- \* Síndrome de West.
- \* Síndrome de Lennox-Gastaut.
- \* Epilepsia con crisis mioclono-asiáticas.
- \* Epilepsia con ausencias mioclónicas.
- \* Síndromes específicos crisis convulsivas que pueden complicar otras enfermedades donde las crisis son un dato predominante:
  - ° Malformaciones.    ° Heredo-metabólicas.

**III. Epilepsia y síndromes indeterminados (focales o generalizados).**

**A) Con ambas, crisis focales y generalizadas.**

- \* Crisis neonatales.
- \* Epilepsia mioclónica severa de la niñez.
- \* Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas.
- \* Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner).
- \* Otras epilepsias no definidas.

**B) Con datos focales o generalizados equívocos.**

- \* Crisis nocturnas tónico-clónicas donde no se puede establecer una semiología.

**IV. Síndromes especiales**

**A) Crisis relacionadas a situaciones especiales.**

- \* Convulsiones febriles.
- \* Crisis aisladas o *status epilepticus* aislado.
- \* Crisis relacionadas sólo a eventos tóxicos o agudos tales como alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetónica etc.

Tabla 2. Clasificación internacional de síndromes epilépticos. Tomado de Epilepsia.1989. 30(4): 389-399.

## 1.5. Modelos experimentales de epilepsia

Algunos de los avances terapéuticos y conceptuales más importantes sobre el conocimiento de la epilepsia en los últimos 40 años del siglo pasado, provienen de la investigación básica con modelos experimentales (Walker, 1983; Fisher, 1989).

Se han desarrollado diversos modelos experimentales de epileptogénesis con el fin de conocer y controlar este fenómeno que se presenta con gran frecuencia en los seres humanos. Principalmente han sido muy utilizados para encontrar tratamientos farmacológicos, un ejemplo de esto es que muchos anticonvulsivos exitosos han sido probados en animales bajo tratamiento epileptogénico antes de comercializarse.

Existen muchas especies animales que desarrollan de manera natural crisis convulsivas espontáneas como los gerbos. Sin embargo, son esporádicas y poco predecibles, lo cual no es conveniente en la experimentación (Fisher, 1989).

Se han desarrollado un gran número de modelos experimentales de epilepsia (Tabla 3), principalmente por dos razones: la primera es porque ninguno de los modelos puede ser idéntico a una epilepsia clínica y aunque las convulsiones que se presentan son muy semejantes, no son una indicación infalible de que se hayan utilizado las mismas vías neuronales, que tengan mecanismos idénticos y las mismas bases fisiopatológicas y metabólicas (Walker, 1983). En este aspecto se requieren importantes validaciones en algunos modelos experimentales. Sin embargo, es muy probable que diferentes entradas pudieran activar un patrón de acción final común. En segundo término existen algunos modelos que incluso llegan a presentar múltiples tipos de crisis epilépticas.

Una gran diversidad de mecanismos que ya sean de índole químico o eléctrico como se muestra en la tabla 3, intentan simular los diferentes tipos de crisis convulsivas en humanos. Sin embargo, la frase "modelo animal de epilepsia" se usa frecuentemente en vez de la frase precisa de "modelo animal de desorden convulsivo".

Aunque también existen modelos de desajustes eléctricos a nivel celular, ciertamente los modelos "in vitro" nunca podrían presentar la crisis (ictus), que es un evento clínico y conductual. De ahí la gran importancia del desarrollo de modelos "in vivo" y aunque nunca lleguen a la condición epiléptica humana con gran exactitud, la semejanza es mucho mayor de los que pueden representar los estudios "in vitro."

La elección del modelo de epilepsia es muy importante y debe de ser el que más se asemeje a la condición deseada, según sea el objetivo, y siempre tomando en cuenta que no se perturbe de manera indirecta otro aspecto que nos interese analizar. Además, se deben analizar ciertos factores como:

1. Especie: algunos tipos de crisis son peculiares para ciertas especies.
2. Edad: el estado de desarrollo en el cerebro juega un rol muy importante en la reactividad convulsiva del SNC.
3. Tipo de crisis: las características de éstas, dependen del sitio o sitios de excitación.
4. Latencia para presentar la crisis: dependiendo del agente epileptogénico las crisis ocurren de inmediato o tardan minutos, horas o incluso meses.
5. Crisis espontáneas o inducidas.
6. Crisis únicas o recurrentes.
7. Sustrato patológico: cambios patofisiológicos en el cerebro pueden o no presentarse como resultado de la aplicación del agente epileptogénico o incluso de la crisis.

Básicamente los modelos animales de desórdenes convulsivos, son usados para explorar preguntas a cerca de las crisis y actividad eléctrica del cerebro. Y han sido de gran utilidad para el conocimiento que hoy en día, tenemos sobre este síndrome tan comúnmente representado en la población (Walker, 1983; Fisher, 1989).

**TABLA 3**  
**Modelos animales de desórdenes convulsivos.**

**1. Parcial simple, aguda**

- |                                      |                    |         |
|--------------------------------------|--------------------|---------|
| 1.1 Pro convulsivos tópicos          |                    |         |
| + Penicilina                         | + Picrotoxina      | + Otros |
| + Bicuculina                         | + Estricnina       |         |
| + Colinérgicos                       | + Anticolinérgicos |         |
| 1.2 Estimulación eléctrica, aguda    |                    |         |
| 1.3 Abstinencia al GABA              |                    |         |
| 1.4 Rebanadas de cerebro neocortical |                    |         |

**2. Parcial simple, crónica.**

- |   |           |          |
|---|-----------|----------|
| 2.1 Metales implantados corticalmente       |           |          |
| +Hidróxido de aluminio                      | + Cobalto | + Hierro |
| + Tungsteno                                 | + Zinc    |          |
| 2.2 Daño criogénico                         |           |          |
| 2.3 Inyecciones de anticuerpos gangliósidos |           |          |
| 2.4 Epileptogénesis focal sistémica         |           |          |

**3. Tónico-clónico generalizada**

- |                                   |                            |                               |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 3.1 Genética                      |                            |                               |
| +Fotosensibilidad en el babuino   |                            | +Crisis audiogénicas en ratón |
| +Ratas susceptibles genéticamente |                            | + Gerbil mongólico            |
| 3.2 Electrochoque máximo          |                            |                               |
| 3.3 Convulsionantes químicos      |                            |                               |
| +Pentilentetrazol                 | + Bicuculina               | + Otros                       |
| +Bemegrída                        | + Sulfoximida de metionina |                               |
| +Picrotoxina                      | + Penicilina               |                               |
| 3.4 Desarreglos metabólicos       |                            |                               |
| +Hipoxia                          | +Hipercapnia               | +Altas temperaturas           |
| +Hipoglucemia                     | +Uremia                    | +Oxígeno hiperbárico +Drogas  |

**4. Crisis parcial compleja**

- |                                    |
|------------------------------------|
| 4.1 Ácido kaínico                  |
| 4.2 Toxina del tétanos             |
| 4.3 Kindling                       |
| 4.4 Rebanadas de cerebro           |
| +Rebanadas de hipocampo (ratón)    |
| +Preparaciones de células aisladas |
| +Tejido neuroquirúrgico humano     |

**5. Falta de generalización**

- |                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 5.1 Estimulación talámica   | 5.4 $\gamma$ -hidroxibutirato |
| 5.2 Foco cortical bilateral | 5.5 Opioides intraventricular |
| 5.3 Penicilina sistémica    | 5.6 Modelos de rata general   |

**6. Status epiléptico**

- |                             |
|-----------------------------|
| 6.1 Litio-pilocarpina       |
| 6.2 Cobalto-homocistina     |
| 6.3 Estimulación recurrente |

Tabla 3. Modelos de epilepsia experimental. Tomado de Bain Res Rev. 1989. 14:245-278.

## 2. KINDLING

Como se mencionó anteriormente muchos han sido los modelos desarrollados para estudiar la epilepsia a nivel experimental; de ellos, los que están basados en la estimulación eléctrica son los que han proporcionado la mayor parte de información acerca de la neurofisiología y mecanismos involucrados con la epilepsia. Uno de estos modelos epileptogénicos es el kindling, practicado generalmente en gatos y ratas, ya que el cerebro de estos animales tiene similitud con el cerebro humano y genera un tipo crisis análoga a la denominada parcial secundariamente generalizada en el humano, que es una de las más comunes y recurrentes en la población (McNamara, 1984).

En la década de los 60's Graham Goddard y sus colaboradores caracterizaron sistemáticamente la consecuencia epileptogénica de la estimulación eléctrica focal en el cerebro y comenzaron a estudiar este fenómeno con mucho más detalle (McNamara y Wada, 1997), analizaron muchos factores como: las características ideales del estímulo; la zona del cerebro más susceptible al establecimiento e incluso en qué zonas no se establecía; los tiempos entre cada estímulo, lesiones provocadas con la punta del electrodo, permanencia del modelo, e incluso diferencias de éste entre diferentes cepas o especies (Goddard y cols., 1969).

La estimulación eléctrica se lleva a cabo a través de electrodos bipolares de acero inoxidable aislados con teflón e implantados estereotáxicamente en diferentes regiones del cerebro. De todas las estructuras estimuladas en el sistema límbico olfatorio, casi todos los puntos presentaron convulsiones, aunque según la estructura estimulada varió el número de días o estímulos para presentar la primera crisis tónico clónico generalizada. La mejor respuesta se presentó en la amígdala, para la cual se requieren un promedio de 15 estímulos consecutivos para obtener crisis generalizadas, lo cual probablemente está en relación con el alcance de las conexiones anatómicas de dicha estructura en el complejo amigdalino. Por otro lado, en las porciones más caudales del sistema extrapiramidal, núcleo rojo, sustancia nigra, cerebelo así como en la formación reticular, materia central, núcleo ventral tegmental y tectum, se obtuvieron respuestas negativas (Goddard y cols., 1969).

Principalmente había que encontrar las condiciones ideales de estimulación, por ello se hicieron experimentos probando diferentes frecuencias desde 10 Hz hasta 300 Hz y finalmente se concluyó que la frecuencia óptima para que se presenten las convulsiones es a 60 Hz. De igual manera se trabajó con respecto a la duración del estímulo y se observó que no había diferencia entre 1 seg y 60 seg de estimulación a pesar de que el análisis histológico mostró daño en el tejido presente alrededor del electrodo, cuando se aplicaron estímulos de largas duraciones (Goddard y cols., 1969). Una de las preguntas más evidentes del modelo kindling desde el principio fue si el cambio en la función cerebral que estaban observando era permanente, por lo que el grupo de Goddard, después de largos experimentos descubrieron que aún después de 12 semanas del último estímulo, las ratas en general volvían a presentar las crisis con la primera reestimulación.

En conclusión el término **Kindling** se refiere, a un fenómeno provocado por la aplicación repetida de un estímulo eléctrico inicialmente subconvulsivo mediante electrodos bipolares que resulta en una intensificación progresiva de respuestas electrográficas y conductuales hasta culminar en crisis tónico-clónico generalizadas como puede observarse en la figura 3 (McNamara y cols., 1987).

Una de las principales ventajas del kindling es que ha sido muy efectivo en la valoración de algunos fármacos, debido a que los efectos anticonvulsivos observados en el modelo, casi siempre resultan efectivos para el control de crisis parciales secundariamente generalizadas en el humano. Otra ventaja del modelo es que las crisis del kindling son expresadas en un cerebro que es hiperexcitable, no siendo así en modelos de crisis provocadas en roedores normales como el modelo de electrochoque o la administración de pentilenetetrazol (PTZ). Los mecanismos de las crisis inducidas en un cerebro normal son muy diferentes que en un cerebro epiléptico.

Finalmente las crisis evocadas a los tiempos se requieren así como un control en la intensidad del estímulo aplicado, provee al kindling de ciertas ventajas sobre otros modelos de epilepsia como el de fierro, hidróxido de alúmina, cobalto, etc (McNamara y Wada, 1997).

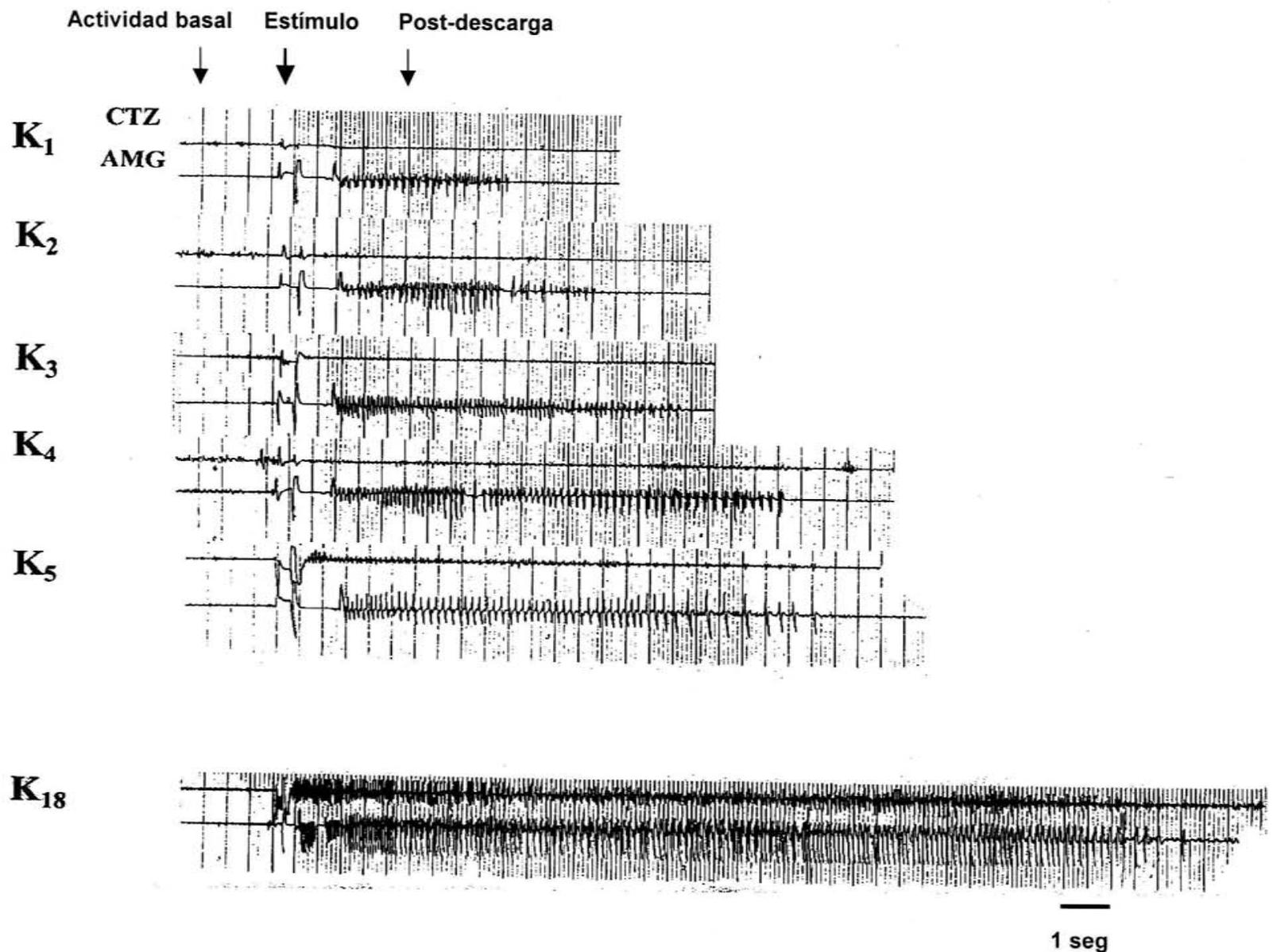


Figura 3. En esta secuencia de registros electrográficos (10mm/seg) antes, durante y después de la estimulación amigdalina se muestran dos estructuras, la corteza (CTZ) y la amígdala (AMG). Las K representan el número de estimulaciones amigdalinas y puede observarse un incremento en la duración y frecuencia de las espigas o actividad característica llamada también post-descarga (PD), así como una propagación de esta actividad hacia la CTZ conforme aumenta el número de estimulaciones.

Los estudios electrofisiológicos del kindling se han enfocado en averiguar cómo es el mecanismo de este fenómeno. En 1975 Goddard y Douglas, propusieron que la potenciación a largo plazo (Long-term potentiation, LTP); fenómeno que implica un incremento prolongado en la eficiencia sináptica después de una estimulación eléctrica repetitiva de la comunicación sináptica excitatoria, era la base celular del kindling. Algunas evidencias que apoyan esta hipótesis son: a) tanto el kindling como el LTP implican un aumento a largo plazo de la respuesta a un estímulo fijo; b) una serie de estímulos es efectiva para provocar el kindling o el LTP; c) el kindling puede inducirse por estímulos repetitivos en vías que han mostrado potenciación a largo plazo y d) se presenta al menos de manera transitoria durante el establecimiento del kindling el desarrollo del LTP. Sin embargo, no se ha podido demostrar la presencia uniforme o permanente de este fenómeno en el kindling (McNamara y cols., 1987).

## **2.1. Participación del ácido $\gamma$ -aminobutírico en el kindling.**

Hoy en día aun no se sabe con exactitud los mecanismos que subyacen al kindling, sin embargo, se han realizado muchos estudios desde el punto de vista neuroquímico y farmacológico para explorar sus posibles mecanismos.

El control de la excitabilidad mediante los mecanismos inhibitorios mediados por GABA o glicina, dieron lugar de manera paralela al conocimiento de que cuando estos sistemas sinápticos inhibitorios se bloquean experimentalmente, por ejemplo por administración *in vivo* de antagonistas impiden la función normal sobre sus receptores, dando como resultado intensas crisis convulsivas; y por el contrario, la administración de agonistas que incrementan la actividad GABAérgica dan como resultado el bloqueo de las crisis generalizadas del modelo kindling (La Salle y cols., 1980, Tapia y Massieu, 1997), por estos motivos se ha atribuido un papel importante de la actividad GABAérgica sobre el kindling y los mecanismos epilépticos.

El GABA, es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de mamíferos (McNamara y cols., 1987, Lüddens y Korpi, 1996, Olsen y DeLorey, 1999), y debido a

que está ampliamente distribuido y es utilizado en todo el SNC, las drogas GABAérgicas tienen efectos muy generalizados sobre de este.

Por lo menos se han identificado tres tipos de receptores específicos a GABA: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>. Estos difieren en sus propiedades farmacológicas, electrográficas y bioquímicas (Metha y Ticku, 1992).

El hecho de que las benzodiazepinas actúan directamente sobre el receptor GABAérgico, originó que se realizaran pruebas con estos fármacos para observar su respuesta sobre el modelo kindling, descubriéndose que existen cambios en la actividad y en las concentraciones de GABA (Kalichman y cols., 1981; Shin y cols., 1985). Tomando en cuenta que las benzodiazepinas y los barbitúricos incrementan la neurotransmisión GABAérgica, fueron administrados experimentalmente y se demostró que tanto las benzodiazepinas como los barbitúricos, retrasaban el establecimiento del kindling (Kalichman y cols., 1981) e incluso eran capaces de suprimir las crisis generalizadas del kindling. Sugiriendo estos resultados que las benzodiazepinas ejercen acciones anticonvulsivas, cuando promueven la neurotransmisión del GABA al igual que sus agonistas (por ejemplo, el muscimol). El efecto contrario puede observarse cuando se administran antagonistas de benzodiazepinas, como la bicuculina, que provocan bloqueo en el canal iónico de Cl<sup>-</sup> impidiendo la actividad GABAérgica

Con los datos que existen sobre benzodiazepinas, barbitúricos y drogas que actúan sobre los receptores de GABA o inhibiendo la activación de GABA apoyan la hipótesis de que la neurotransmisión mediada por GABA podría desempeñar un papel importante en los mecanismos que subyacen al kindling (Mc Namara y cols, 1987).

Actualmente muchos de los fármacos antiepilépticos utilizados en humanos, son benzodiazepinas y barbitúricos, como por ejemplo la carbamacepina y fenobarbital, respectivamente.

## **2.2. Participación del N-metil-D-aspartato y el ácido glutámico en el kindling.**

Se ha demostrado que la neurotransmisión de aminoácidos excitatorios está directa o indirectamente relacionada con una multitud de procesos nerviosos como; la regulación

endócrina, la memoria, el aprendizaje y otros procesos cognitivos. Los receptores de glutamato también se han relacionado claramente con el inicio y propagación de las crisis, así como la neuropatología relacionada con éstas, ya que al activar la función sináptica por medio del receptor glutamatérgico NMDA, se contribuye a incrementar la excitabilidad neuronal (Kraus y cols., 1994). El NMDA ha sido ampliamente estudiado y con la síntesis de algunos potentes antagonistas como el MK-801 que modulan su actividad, se ha demostrado que estos son capaces de inhibir el desarrollo del kindling, las características conductuales de la misma forma que a su fenómeno análogo, el LTP (McNamara, 1988), ya que ambos modelos (epileptogénico, y de aprendizaje), tienen una estrecha relación con la activación de los receptores NMDA. Por ello, con la administración de antagonistas (competitivos y no-competitivos y del sitio de glicina) de NMDA se puede inhibir retardar o prevenir el fenómeno kindling (Meldrum y Chapman, 1999).

Los fármacos que suprimen la liberación de glutamato indirectamente, inhibiendo el flujo iónico de  $Ca^{2+}$ , inhiben también las crisis del kindling en ratas y por lo tanto son muy eficientes en crisis parciales en humanos (Martínez, 1997).

### **3. ALCOHOLISMO:**

El alcoholismo representa uno de los principales problemas sociales, económico y de salud pública alrededor de todo el mundo (Charness y cols, 1989; Bassalingappa y Sahebarao, 1993; Diamond y Gordon, 1997).

Debido a su complejidad, la definición de esta enfermedad, continua siendo controversial.

El alcoholismo, también llamado dependencia alcohólica se basa en los siguientes criterios según la Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV):

\* Uso recurrente del alcohol resultando en la inhabilidad para cumplir con las principales obligaciones como la escuela, el trabajo y la casa (por ejemplo, repetidas ausencias en escuela, trabajo mal hecho en relación al abuso del alcohol, etc).

- \* Problemas legales o personales recurrentes en relación al abuso del alcohol (por ejemplo, peleas en estado de ebriedad, arrestos y accidentes de tránsito, etc).
- \* Actividades sociales, de trabajo o recreativas suspendidas o reducidas debido al abuso del alcohol.
- \* Uso recurrente del alcohol en situaciones en las cuales es físicamente peligroso (por ejemplo, manejando automóviles o máquinas en estado de ebriedad, etc).

Esta definición carece de algún elemento científico y por ello otros grupos han formulado diferentes definiciones de alcoholismo. En el XXIII-Comité del Consejo Nacional Multidisciplinario de Alcoholismo y la Sociedad Americana de Medicina y Adicciones (ASAM), en 1990 intentaron crear por consenso una definición que contuviera los siguientes puntos:

- ◇ Validez científica.
- ◇ Utilidad clínica
- ◇ Accesibilidad para el público en general.

*El alcoholismo es una enfermedad potencialmente fatal, crónica, y progresiva. Está caracterizada por los fenómenos de tolerancia y dependencia física así como daños patológicos en órganos, todos, consecuencia directa o indirecta relacionada con el abuso de la ingestión de alcohol.*

El alcohol etílico es una de las drogas más utilizadas y socialmente aceptadas, provocando en el hombre una gran diversidad de efectos a corto y largo plazo. La dependencia, desarrollada por el consumo crónico del etanol, y que puede ser de tipo físico y psíquico, por lo tanto, causa muchos problemas de salud así como emocionales, que a su vez se traducen en dificultades para desenvolverse normalmente en la sociedad. Otros fenómenos asociados al alcoholismo son la tolerancia y el síndrome de abstinencia alcohólica (SAA); la primera puede definirse como la disminución en la respuesta a la droga después de repetidas administraciones, mientras que el desarrollo del SAA se da cuando la administración de la droga es abruptamente suspendida (O'Brien, 1996).

De acuerdo con la hipótesis original de que los efectos del etanol se deben a la dosis y al tiempo de consumo, el hombre es la única especie capaz de superar ese punto crítico en que el etanol pierde su significado social y genera una dependencia.

Las observaciones en el hombre han permitido clasificar los estadios del alcoholismo en varias fases (Contreras y cols., 1988):

- Fase pre-alcohólica sintomática: el sujeto bebe para liberarse de tensiones, pero acaba por hacerlo a diario y requiere cada vez mayores dosis (tolerancia), para lograr su objetivo. Esta fase dura entre seis meses y dos años.
- Fase crucial: Es la fase en la que se deteriora la personalidad, el sujeto cambia constantemente de actividad y empieza a beber desde la mañana. Esta fase puede estar relacionada con la superación de la capacidad del organismo para metabolizar el alcohol.
- Fase crónica. Durante este periodo disminuye notablemente la tolerancia y aparecen la ansiedad continua y las manifestaciones de alteraciones neurológicas crónicas.

Normalmente, conforme avanza el grado de alcoholismo se hacen descubrimientos dominantes de patología neuropsicológica como los expuestos en la tabla 4.

Como en el caso de la epilepsia se han diseñado diversos modelos experimentales de alcoholismo. Estos se han realizado en varias especies, como ratón, rata, gato, monos, conejos, etc., probando diferentes vías de administración, tiempos de dosificación y efectos a nivel celular, molecular y bioquímico.

Normalmente en un modelo de alcoholismo en roedores, poco después de las primeras dosis, los animales dejan de ingerir alimentos, pierden peso rápidamente y la conducta de acicalamiento. El desaseo y la piloerección también llegan a ser evidentes en poco tiempo (Contreras y cols., 1988).

Un aspecto que llama la atención en los bebedores crónicos es la alta incidencia de padecimientos que pueden atribuirse a deficiencias vitamínicas, debido a la alteración nutritiva general que presenta el alcohólico (Contreras y cols., 1988). Además de los cambios conductuales, la ingestión de etanol a largo plazo puede provocar desórdenes alimenticios muy serios como desnutrición que a su vez, desencadena en daño sobre el SNC (Palencia y cols., 1994).

**TABLA 4****Signos y síntomas patológicos y neuropsiquiátricos**

Síndrome	Signos y síntomas	Signos y síntomas neuropsiquiátricos	Tiempo de inicio del síndrome	Tratamiento
Intoxicación alcohólica	Desinhibición, sedación a altas dosis	Síndrome orgánico agudo cerebral	Rápido, depende de la tolerancia individual.	Protección ambiental y tiempo.
Intoxicación idiosincrática	Agresión o conducta violenta.	Ausencia de signos y síntomas focales neurológicos	Ocurrencia errática.	Ninguno
Síndrome abstinencia	Temblor, irritabilidad, náusea, insomnio, vómito e hiperreactividad autonómica.	Disturbios sensoriales transitorios.	Síntomas pico: 24-48 hrs después del último consumo de alcohol.	Depende de cada caso
Crisis alcohólicas	De 2-6 crisis generalizadas; rara vez con estatus epilepticus	Pérdida de la conciencia movimientos tónico-clónico, incontinencia urinaria confusión post-ictal, signos focales.	7- 38 hrs después del último consumo de alcohol.	Diacepam, fenitoina mientras ocurren las crisis. Se previene con clordacepóxido detox. Para sintomatología psicótica si es necesario adicionar de 2-5mg de haloperidol.
Delirio de síndrome de abstinencia	Confusión, desorientación disturbios perceptuales, hiperreactividad autonómica.	Variación en los niveles de conciencia y desorientación.	Comienza gradualmente de 2 a 3 días después del último consumo de etanol.	Haloperidol de 2 a 5 mg para síntomas psicóticos.
Alucinación alcohólica	Alucinaciones auditivas vívidas, amenazantes.	Claridad sensorial	Normalmente dentro de 48 hrs o menos, después del último consumo, quizá hasta semanas.	Tiamina 100 mg iv. con MgSO <sub>4</sub> 1-2 ml en 50% de solución.
Síndrome de Wernike	Disturbios oculomotores y ataxia cerebelosa.	Confusión mental	Aparece abruptamente; la ataxia precede la confusión mental.	No hay tratamiento efectivo, necesitan internarse en alguna institución psiquiátrica.
Síndrome de Korsakoff	Estigma alcohólico quizá esté presente.	Amnesia retrógrada y anterógrada, funcionalidad intelectual generalmente de sobra.	Algunos días después de que ocurrió el síndrome de Wernicke.	Ninguno.
Demencia alcohólica	Demencia	No hay progreso de la demencia si no se ingiere etanol.	Asociado con una historia de más de 10 años de alcoholismo.	Ninguno.

Tabla 4. Clasificación de signos y síntomas patológicos y neuropsiquiátricos relacionados con la ingestión de etanol. (Tomado de Frances y Francklin, 1987)

Para entender porqué los alcohólicos después de un tiempo presentan desórdenes de este tipo se parte del hecho de que la combustión de 30 ml de etanol produce 200 calorías (en una bebida destilada). De acuerdo con la ONU, una mujer de 25 años de edad y 55 kg de peso debe consumir 2300 calorías y un hombre de la misma edad con 64 kg debe consumir 3200 calorías; tan solo 500 g de etanol, que equivalen aprox. a 632 ml de una bebida destilada (unas 11 bebidas comerciales), cubre las demandas requeridas, lo que lleva a comprender porqué los alcohólicos sustituyen el alcohol por el alimento (Contreras y cols, 1988).

Desde luego que otro de los daños más evidentes que provoca el alcoholismo sobre la salud es en el hígado, órgano donde la mayor cantidad de etanol que entra al organismo es oxidado a través de la alcohol-deshidrogenasa (ADH)(Lieber, 1988).

En la vía metabólica del etanol, el primer paso está dado por la ADH, una enzima que utiliza el dinucleótido de adenina (NAD), como aceptor de hidrógeno para la oxidación a acetaldehído (acH).

El segundo paso está dado por la enzima aldehído-deshidrogenasa, que se encarga de transformar el acH en acetato, comprobándose también que los niveles de éste aumentan después de la ingestión de etanol (Tabakoff y Hoffman, 1987). Finalmente el acetato es transformado en acetyl CoA que se incorpora al ciclo de Krebs y forma después  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ; o bien se utiliza en varias reacciones anabólicas como síntesis de colesterol, ácidos grasos u otros constituyentes celulares (Hobbs y cols., 1996; Hunt, 1995; Zinmatkin y cols., 1998).

### **3.1. Efectos del etanol en el Sistema Nervioso Central**

Las investigaciones sobre los efectos del etanol y el SNC han tenido una serie de dificultades: es probable que ocasione diferentes efectos entre individuos, neurotransmisores, así como entre un área del cerebro y otra. Por esta razón no existe un modelo ideal para un estudio general.

El etanol es un depresor del sistema nervioso; esto se refleja a distintos niveles. En el ser humano, el etanol disminuye la velocidad de la conducción nerviosa, incluso a una concentración sanguínea relativamente baja (0.5mg/100ml), y tiene la capacidad de

dañar selectivamente regiones específicas del hipocampo. También es evidente que algunas manifestaciones del síndrome de abstinencia reflejan un rebote de ese efecto depresor; tal es el caso de las crisis convulsivas y la fotosensibilidad durante la abstinencia que se ha reproducido en otras especies (Contreras y cols., 1988).

Se ha comprobado que la intoxicación crónica por etanol provoca alteraciones irreversibles tales como engrosamiento de las meninges y un grado más o menos intenso de atrofia cerebral, que puede ser general o regional, sobre todo en las áreas frontales y parietales, así como de la materia blanca, lo cual puede dar lugar a una dilatación moderada de los ventrículos. En la corteza cerebral se han descrito numerosas modificaciones neuronales y pérdida difusa de las fibras mielinizadas supraradiales y tangenciales, así como proliferación de la neuroglía fibrosa. También desde hace tiempo se han reportado lesiones cerebelosas, en humanos y en animales de experimentación. Afectando principalmente la capa granular, degeneración de las células de Purkinje y proliferación de astrocitos (Charness y cols., 1989; Nevo y Hamon, 1995; Hobbs y cols., 1996).

Aunque los mecanismos exactos responsables de la intoxicación alcohólica son aun desconocidos, se sabe que el etanol se disuelve en la membrana plasmática, resultando en la perturbación general de las regiones hidrofóbicas de membranas lipídicas y de las proteínas embebidas en ella. Sin embargo, se ha observado, que ciertas regiones del cerebro son preferentemente sensibles al etanol, sugiriendo que algunas células y ciertas proteínas mediadas por señales de transducción son selectiva y especialmente vulnerables. (Charness y cols, 1989).

El consumo crónico del etanol produce algunos fenómenos como la tolerancia alcohólica, dependencia física y el síndrome de abstinencia que parecen estar asociados con cambios adaptativos de las membranas neuronales (Hunt, 1975).

Se ha reportado que los efectos agudos del etanol sobre la membrana neuronal son diferentes a los que ocurren con la ingestión crónica de etanol (Basalingappa y Sahebarao, 1993; Tabakoff y Hoffman, 1996). El etanol en bajas dosis y a corto plazo presenta un perfil farmacológico y conductual muy similar al de las benzodiazepinas y barbitúricos provocando una serie de efectos característicos como: anestésico, sedante, hipnótico y anticonvulsivo (Bannister y Losowsky, 1986; Sudak y cols, 1986;

Charness y cols, 1989; Samson y Harris, 1992; Brailowsky y García, 1999); además a nivel celular se ha reportado que, hay un incremento en la fluidez de las membranas, perjudicando el procesamiento de información neuronal (Chin y Goldstein, 1977), mientras que con la intoxicación crónica, se incrementa la rigidez de la membrana como un mecanismo de adaptación a la fluidez inicial (Lyon y Goldstein, 1982).

Debido a que el primer sitio de acción del etanol es a nivel membranar, existen también alteraciones en la configuración de la membrana que provocan cambios en sitios de receptores y otros eventos de la membrana. Todos estos cambios en las propiedades físicas de la membrana quizá sean mecanismos adaptativos por la presencia del alcohol en el SNC (Basalingappa y Sahebarao, 1993).

### **3.2. Efectos del etanol sobre los sistemas GABAérgico y glutamatérgico.**

Hoy en día, con el desarrollo de las nuevas técnicas celulares y moleculares es posible la identificación de funciones celulares tan específicas como el flujo iónico, concentraciones de neurotransmisores, cuantificación de receptores, etc., y gracias a esto, se han analizado los efectos que provoca el etanol a un nivel más específico.

Las evidencias existentes sugieren que el etanol aumenta la función de algunas sinápsis neuronales excitatorias que aparentemente se deben, en gran parte, a la depresión en el control de los mecanismos inhibitorios del cerebro, y en los últimos años la atención se ha focalizado sobre los neurotransmisores que fundamentalmente provocan dichas actividades neuronales: GABA (inhibitoria) y glutamato (excitatoria) (Hobbs y cols., 1996), pero los efectos sobre dichos sistemas dependen de los tiempos de administración o ingestión, debido a que en el SNC estos efectos pueden ser muy diferentes. Actualmente existe un consenso entre la comunidad científica respecto al hecho de que a corto plazo de etanol facilita la transmisión GABAérgica e inhibe la función glutamatérgica; mientras que crónicamente el etanol está asociada con un decremento en la función GABAérgica y un incremento en la glutamatérgica (Ahern y cols, 1994; Tabakoff y Hoffman, 1996; Diamond y Gordon, 1997; Brailowsky y García, 1999).

### 3.2.1 Etanol: corto plazo

Muchas investigaciones apoyan la idea de que el sistema GABAérgico es reforzado positivamente por el etanol a corto plazo provocando un aumento en su actividad. Así mismo, han sido reportados incrementos en la densidad de receptores de baja afinidad GABA<sub>A</sub> en el cerebro de la rata con la intoxicación aguda de etanol. Los estudios conductuales, apoyando esta teoría, han demostrado la habilidad de drogas GABA<sub>A</sub>miméticas para potenciar la sedación e incoordinación del etanol en roedores, mientras que los antagonistas de GABA y agonistas inversos han demostrado atenuar esos efectos.

Algunos estudios demostraron que hay cierta similitud entre la acción de barbitúricos y benzodiazepinas con el etanol, lo que sugiere que estas tres clases de drogas quizá tengan mecanismos de acción comunes (Nevo y Hamon, 1995; Kostowski y Bienkowsky, 1998).

Con diversos métodos celulares y moleculares se han estudiado los efectos del etanol a corto plazo, que como las benzodiazepinas y los barbitúricos (Lüddens y Korpi, 1996), son capaces de aumentar el flujo iónico de Cl<sup>-</sup> (Suzdak, 1986; Mehta y Ticku, 1988). La activación de la conductancia del Cl<sup>-</sup> causa la hiperpolarización de la membrana incrementando la actividad GABAérgica inhibitoria, lo que a su vez, decreta la excitabilidad neuronal. La manera en que las benzodiazepinas y los barbitúricos potencian la acción de GABA es incrementando, el tiempo y la frecuencia de los canales iónicos de Cl<sup>-</sup> (Lüddens y Korpi, 1996; Brailowsky y García, 1999). El etanol administrado junto con drogas como bicuculina, picrotoxina, RO15-4513, FG-7142 disminuyen el flujo iónico de Cl<sup>-</sup>, lo que indica una relación entre los receptores GABA<sub>A</sub> y las acciones propias del etanol (Mehta y Ticku, 1988).

Por otro lado se han estudiado también los efectos del etanol a corto plazo sobre el sistema glutamatérgico, demostrándose que es capaz de suprimir los efectos excitatorios del glutamato que son observados en varias regiones del cerebro, inhibiendo el flujo iónico de Ca<sup>2+</sup> (Dildy y Leslie, 1989), fenómeno que a su vez provoca una inhibición en los receptores NMDA (Lovinger y cols., 1989) y que desde luego, se

refleja en la disminución de la actividad excitatoria o glutamatérgica (Hobbs y cols., 1996).

Los barbitúricos, al igual que el etanol, pueden inhibir las corrientes iónicas de glutamato. El etanol a corto plazo afecta predominantemente al receptor NMDA, mientras que los barbitúricos afectan principalmente al receptor AMPA (Hobbs y cols., 1996). Fármacos como las benzodiazepinas y los barbitúricos son utilizados con fines terapéuticos ya que se observa una disminución en la actividad excitatoria, y pueden utilizarse con alta efectividad para el tratamiento del síndrome de abstinencia, y como antiepilépticos.

### **3.2.2 Etanol a largo plazo**

La administración crónica o a largo plazo de etanol provoca una respuesta antagónica en los sistemas inhibitorio y excitatorio, respecto a la administración a corto plazo.

Si el etanol a corto plazo puede potenciar las respuestas de GABA<sub>A</sub>, resultaría razonable pensar que el sistema de receptores GABA<sub>A</sub> podría adaptarse a la presencia crónica del etanol en el cerebro, así como provocar cambios en las propiedades de receptores asociados con la tolerancia y/o dependencia física del etanol. Sin embargo, la disminución en la función de los receptores GABA<sub>A</sub> provoca un efecto de hiperexcitabilidad del SNC y con ello los signos del síndrome de abstinencia, donde se presenta también una disminución en el número de receptores GABA<sub>A</sub> y de la respuesta de agonistas GABAérgicos (Tabakoff y Hoffman, 1996)

En general, los efectos de la ingestión crónica de etanol son incrementados con antagonistas GABAérgicos como la bicuculina y disminuidos con agonistas como el muscimol (Brailowsky y García, 1999).

Se han hecho algunos estudios donde se demostró que existen modificaciones en la actividad GABAérgica (Gallegos y cols., 1999). Se han encontrado cambios en las subunidades  $\alpha$  de los receptores GABA<sub>A</sub> del cerebelo en ratas administradas con etanol (Petrie y cols., 2001), lo cual provoca una disminución en la actividad GABAérgica debido a un decremento en el flujo iónico de Cl<sup>-</sup>, y como no hay activación

de las conductancias que provoquen la hiperpolarización en la membrana presináptica, se da un aumento en la excitabilidad neuronal, por falta de la acción inhibitoria que produce la actividad GABAérgica (Brailowsky y García, 1999).

El tratamiento crónico de etanol ha demostrado un incremento en el número de sitios de unión para varios ligandos del receptor NMDA, como el glutamato y la dizocilpina en el cerebro. Midiendo flujos iónicos de  $Ca^{2+}$  a nivel unicelular con fluorescencia se demostró que la respuesta máxima del NMDA de células de cerebelo tratadas con etanol se incrementó.

Ha sido demostrado que la expresión de los receptores NMDA se incrementa con el consumo crónico del etanol, lo cual apoya también a la teoría de un fenómeno de hiperexcitabilidad (Hobbs y cols., 1996); e igualmente, este consumo aumenta la potencia neurotóxica del NMDA (Ahern y cols., 1994). Estos resultados podrían ser una respuesta adaptativa a las acciones directas inhibitorias del etanol sobre los receptores NMDA (Tabakoff y Hoffman, 1996).

### **3.3. Etanol y crisis convulsivas**

Muchos médicos asumen que la ingestión de bebidas alcohólicas tienden a exacerbar las crisis en pacientes con epilepsia (Höpener y cols, 1983; Hauser, 1988). Sin embargo, muchos otros clínicos rechazan las ideas desarrolladas a lo largo de siglos acerca de la asociación entre el alcohol y las crisis.

La realidad es que nuestra comprensión acerca de la interacción entre el alcohol y la epilepsia no ha tenido grandes avances con el tiempo, y aun sigue siendo un tema controversial (Porter, 1998).

La forma más tangible que existe en la relación entre ambas enfermedades corresponde a los pacientes alcohólicos que dejan de beber y sufren un síndrome de abstinencia alcohólico, cuyos síntomas entre muchos otros pueden ser crisis convulsivas, y al ser frecuentes, se ha especulado cierta relación con las crisis del kindling (Lechtenberg y Worner, 1992); y las intoxicaciones alcohólicas, donde los niveles de etanol en la sangre son muy altos. Earnest (1990), reportó que el 15 al 20%

de pacientes que presentan algunas crisis no tienen que ver con abstinencia ni con traumatismos y sus convulsiones pueden documentarse apropiadamente en un laboratorio con estudios de imagen. No se han realizado estudios de la distribución de los casos entre la abstinencia y por otra causa (o ambos). Se ha intentado identificar los patrones del electroencefalograma (EEG), para distinguir entre síndrome de abstinencia, crisis epilépticas, u otro tipo de crisis asociada con el etanol. Sin embargo, se demostró que el EEG no es un buen indicador de síndrome de abstinencia (Sand y cols., 2002).

Por otro lado, los estudios de epidemiología clínica han sugerido que existe un aumento en la frecuencia de las crisis en pacientes epilépticos que beben etanol, entre los cuales se encuentran; el síndrome de abstinencia asociado a una disminución en la concentración del etanol en los niveles sanguíneos, el incremento en el metabolismo de los anticonvulsivos en el hígado a través de inducción enzimática lo que provoca alteraciones de la absorción de las drogas anticonvulsivas y por último, la inconformidad de los pacientes epilépticos que beben (Hauser, 1988)

La mayoría de los reportes médicos manejan una información epidemiológica que evidencia la importancia o gran incidencia que tiene esta interacción, lo cual refleja la necesidad de un mayor conocimiento sobre la interacción entre el alcohol y la epilepsia, ya que sencillamente en un hospital pueden presentarse diferentes tipos de pacientes con crisis relacionadas con la ingestión de etanol (Tabla 5 ).

Aunque entre los epidemiólogos existe controversia respecto a los porcentajes de pacientes que presentan crisis en relación al etanol, (Hillbom, 1980, Deisenhammer y cols., 1984, Hauser, 1988), la mayoría coinciden en que es un fenómeno de alta incidencia. Para buscar nuevos y mejores tratamientos se necesitan estudios que indiquen hasta qué punto se relacionan las dos enfermedades y para ello es necesario que la investigación básica promueva la comprensión de los mecanismos no tan evidentes, a niveles fisiológicos, celulares y neuroquímicos. En general, las observaciones hechas en humanos con crisis parciales secundariamente generalizadas son muy similares a lo que se ha encontrado en el modelo experimental de epilepsia kindling amigdalino practicado en ratas (Chapman, 1998).

**Tabla 5. Crisis relacionadas con etanol.**

---

**I. ALCOHOLISMO**

A. Desórdenes médicos o cerebrales.

1. Metabolismo (hipoglucemia hipomagnesemia, uremia, etc.)
2. Toxicidad (cocaína, narcóticos, etc.)
3. Infecciones (meningitis, encefalitis)
4. Traumas (subdural, subaracnoideo, hemorragia)
5. Desórdenes coincidentes (neoplasma, golpes)

B. Síndrome de abstinencia.

C. Epilepsia (crisis durante una prolongada abstinencia)

1. Efectos sintomáticos de desórdenes médicos a largo plazo.
2. Epilepsia sintomática (idiopática) coincidente.
3. Epilepsia latente enmascarada por alcoholismo.
4. Epilepsia debido a daño neuronal causado por el alcohol?
5. Epilepsia debido al efecto kindling por repetidos síndromes de abstinencia?

**II. EPILEPSIA.**

A. Alcoholismo desarrollado en pacientes epilépticos

B. Crisis precipitadas por el uso de alcohol en pacientes no alcohólicos pero epilépticos

C. Epilepsia latente enmascarada por el uso de alcohol.

D. ¿Crisis inducidas por efecto directo del alcohol?.

---

Tabla 5. Clasificación de las crisis relacionadas con el etanol. Tomado de Porter, 1998

**4. ACETALDEHIDO**

El acH, es una molécula altamente reactiva, tiene un olor irritante y es soluble con agua y etanol. Es utilizado en la industria para la manufactura de paraldehído, ácido acético, perfumes, etc (Windholz y cols., 1983). En seres humanos, existen concentraciones de acH endógeno mínimas, muy por debajo de las que se alcanzan después de la

ingestión de etanol, en hígado, sangre y cerebro (Contreras y cols., 1988; Hobbs y cols., 1996).

La fuente principal del acH, en el organismo se debe a la transformación del alcohol etílico ingerido, que debido a la actividad enzimática de la ADH, es oxidado hasta éste metabolito (figura 4). Desde hace tiempo quedó establecido que después de la ingestión de etanol, aumenta el contenido del acH en sangre, hígado y cerebro (Contreras y cols., 1988; Hobbs y cols., 1996).

La oxidación del acH, que es primer y más específico metabolito del etanol, se lleva a cabo principalmente en el hígado (aproximadamente el 90%), aunque entre el 2-10% del etanol puede ser eliminado por pulmones y riñones (Lieber, 1997).

Hasta hace tres décadas se creía que había solo una ruta metabólica para la síntesis o producción de acH, que se relacionaba con la ADH, enzima citosólica que cataliza la conversión de etanol a acH, acoplado con la reducción de  $\text{NAD}^+$  a NADH (figura 4). Actualmente se sabe que la concentración de acH es regulada también por la actividad del Sistema Microsomal Hepático de Oxidación de Etanol (SMEOE), a través del citocromo P450 2E1 que es un complejo enzimático encargado de desintoxicar específicamente del etanol (Warner y Gustafsson, 1994) y por la catalasa, que funciona exclusivamente en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Aragon y cols., 1992; Smith y cols., 1997).

La degradación de este metabolito se hace normalmente a través de la aldehído-deshidrogenasa, que transforma al acH en acetato (Amir, 1977; Hunt, 1995). Finalmente este producto es transformado en acetil-CoA, que se incorpora al ciclo de Krebs para formar  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  o bien es utilizado para la síntesis de ácidos grasos u otros constituyentes (Zimatkin y cols., 1999; Hunt, 1995). En la figura 5, se pueden observar todas las enzimas que intervienen en la transformación del etanol en acH y que han sido encontradas en el hígado y en el cerebro.

Las actividades de estas enzimas varían entre diferentes especies y pueden ser alteradas por fármacos, proporcionando una oportunidad de relacionar sus acciones con determinadas actividades; además de estar todas presentes en hígado y cerebro (Hunt, 1995).

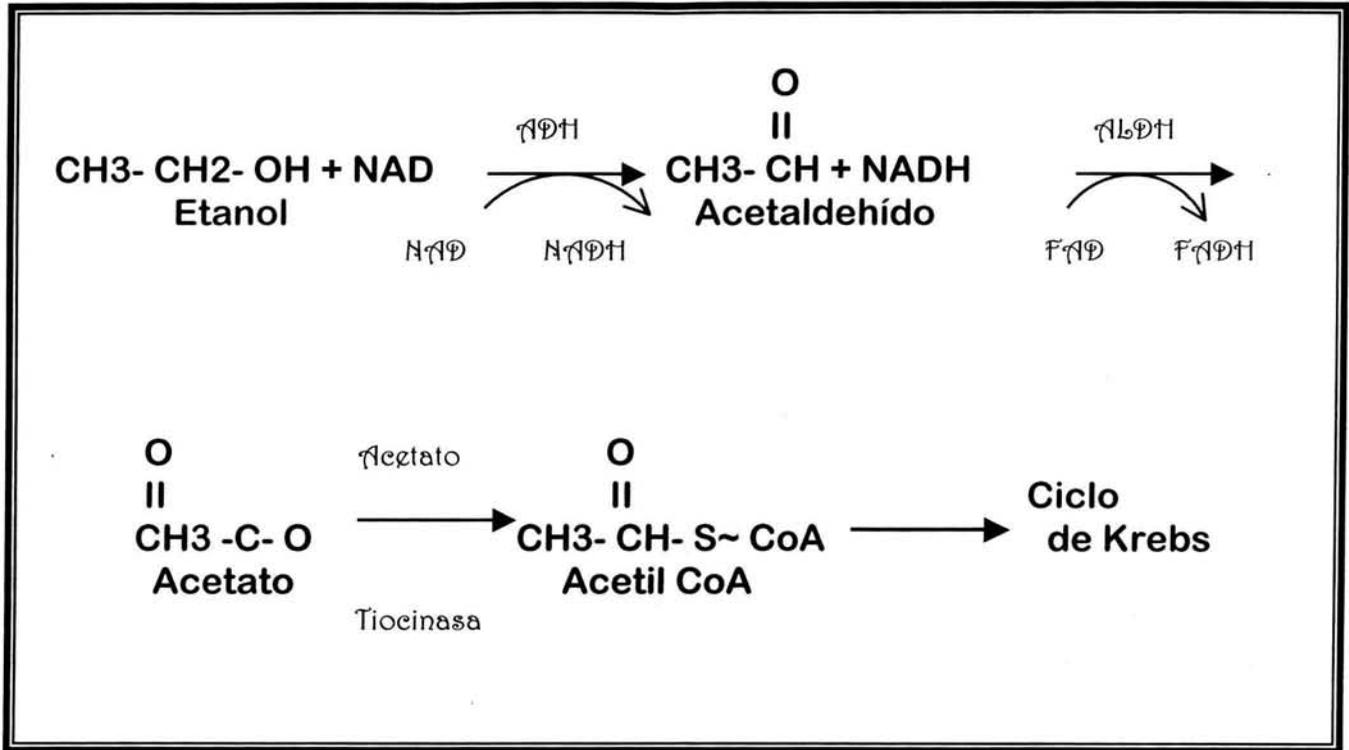


Figura 4. Esquema del metabolismo fundamental del etanol. La enzima citosólica alcohol-deshidrogenasa (ADH), cataliza la conversión de etanol a acetaldehído (acH) y esta acoplado con el aceptor de hidrógeno  $\text{NAD}^+$  que es reducido hasta  $\text{NADH}$ . Después el acH es transformado a acetato a través de la aldehído deshidrogenasa utilizando al  $\text{FAD}$  y lo reduce hasta  $\text{FADH}$ . Finalmente la acetato tiocinasa transforma al acetato en acetil CoA que se incorpora al ciclo de Krebs.

El acetaldehído es la causa de la multitud de efectos deteriorantes, incluyendo aumento de peroxidación lipídica, daño mitocondrial y de membrana celular, disminución de la glutatión-peroxidasa, de la piridoxina, vitaminas y minerales traza especialmente vitamina A, Zinc y Selenio, así como decremento en el transporte y secreción de proteínas debido a la polimerización de tubulina (Hobbs y cols., 1996). Se ha postulado que el acH juega un papel importante en las acciones del etanol en el cerebro y lo que probablemente depende de la disponibilidad de éste metabolito después de la ingestión de etanol y quizá a concentraciones suficientes, sea biológicamente efectivo en el cerebro, provocando así varios efectos que se han atribuido al etanol (Hunt, 1995).

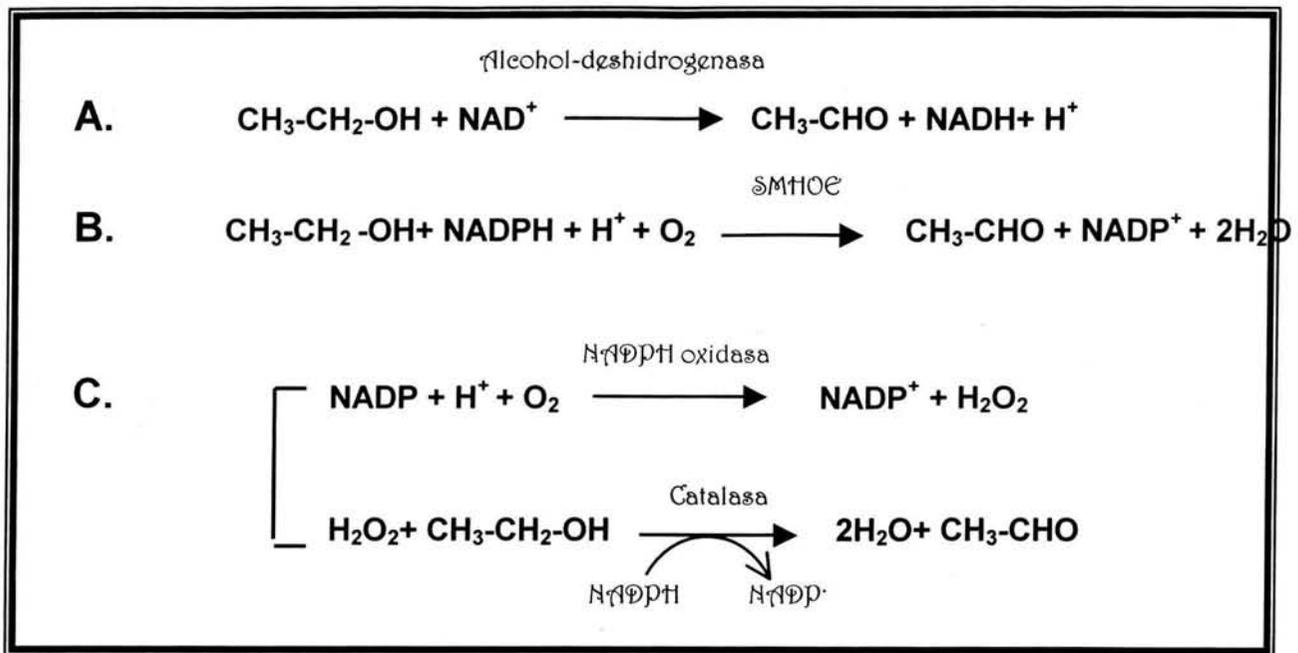


Figura 5. Producción de acH a partir del etanol por los tres principales sistemas enzimáticos encargados de su oxidación: a) por medio de la aldehído-deshidrogenasa; b) el sistema microsomal hepático de oxidación de etanol (SMHOE) y c) a través de la catalasa.

#### 4.1. Efectos del acetaldehído en el Sistema Nervioso Central

En general se asume que muchos de los efectos conductuales del etanol son debidos a la acción *per se* del etanol en el SNC. Sin embargo, desde hace tres décadas se postuló el papel que podría tener el acH como principal metabolito del etanol, sobre algunos de los efectos provocados por el etanol, sin embargo aun no se ha establecido por completo.

Con estudios *in vitro*, se ha observado que en astrocitos de rata expuestos a acH se presentan incrementos en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (de aproximadamente un 155%), así como defragmentación de ADN, lo que indica la activación de algunas vías apoptóticas (Holownia, 1999).

Estudios recientes han demostrado que el acH está presente en el cerebro de la rata hasta después de 120 hrs después de una inyección intraperitoneal 5 mM (221mg/kg), confirmando que este metabolito es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica e incluso producirse en el cerebro (Heap y cols., 1995). Se ha reportado también que el

acH se localiza en el cerebro 10 minutos después de una inyección intraperitoneal de acetaldehído con una dosis desde 20 mg /kg y 100 mg/kg de peso (Ward y cols. 1997). Otro estudio mostró que el tratamiento con etanol y disulfiram, fármaco que inhibe la acción de la aldehído-deshidrogenasa, causa un marcado incremento en el acH en el cerebro, ésta elevación podría ser debida a que una mayor cantidad de acH pasa a través de la barrera hematoencefálica causando una saturación de la aldehído-deshidrogenasa en el cerebro, permitiendo así la acumulación de acetaldehído (Wescott y cols., 1980).

Zimatkin y cols. (1998), observaron que la incubación de homogenados de diferentes regiones del cerebro en presencia de 50 mM de etanol, origina una producción y acumulación de acH dependiente al tiempo de incubación, y que además sugieren que se distribuye en las principales regiones del cerebro: hemisferios cerebrales, estriado, tallo cerebral, hipotálamo y cerebelo.

Actualmente se sabe que existen concentraciones de acH presentes en el cerebro después de administración de etanol (Gill y cols., 1992; Zimatkin y cols., 1999) y acH (Heap y cols., 1995), lo cual apoya la teoría de que el acH pudiera tener un papel importante en las consecuencias conductuales y neuroquímicas de la ingestión de etanol.

Específicamente los estudios *in vivo* con acH han revelado que éste, al igual que el etanol es capaz de inhibir la inducción del fenómeno de LTP en el giro dentado de la rata (Abe y cols., 1999); lo cual perjudica el aprendizaje con dosis desde 5 mmol/kg acH ip. (221mg/Kg), produciendo una concentración máxima de 58 nm/kg de tejido de cerebro (Heap y cols., 1995) y su síndrome de abstinencia provoca efectos conductuales muy similares a los observados en el síndrome de abstinencia alcohólico (Ortiz y cols., 1974).

Brown y sus colaboradores (1979), con un experimento de auto-administración intracerebroventricular de acH sugirieron que éste podía estar mediando los efectos de refuerzo positivo del etanol en el cerebro, debido únicamente los animales que tuvieron acceso a las soluciones de 2 al 5% de acH mostraron mayor número de auto-

administraciones que los controles, mientras que en los animales con acceso a soluciones de etanol de 2 al 10% no se encontró ninguna diferencia.

Recientemente con estudios inmunohistoquímicos se observó evidencia de que el acH probablemente esté relacionado con la inducción de neurotoxicidad *in vivo*, a través de la formación de aductos con proteínas cerebrales y macromoléculas en corteza frontal y cerebelo (Rintala y cols., 2000).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia y el alcoholismo son dos de los padecimientos considerados problemas de salud pública y de mayor incidencia en el mundo (Charness y cols., 1989; Nevo y Hamon, 1995; Diamond y Gordon, 1997; Brailowsky y García, 1999). Ambas enfermedades se han relacionado desde los tratados aristotélicos e incluso durante algún tiempo el alcoholismo fue considerado como una causa de epilepsia. Sin embargo hoy en día no existen bases claras que expliquen la relación entre estos dos padecimientos.

Un modelo experimental de epilepsia como lo es el kindling amigdalino, que representa uno de los tipos más comunes de epilepsia en la población (Parcial secundariamente generalizada); junto con la administración sistémica del primer y más específico metabolito de etanol, el acH (cuya concentración se incrementa de manera significativa después de la ingestión de etanol), permitiría primero observar si éste, *per se*, provoca algún efecto sobre el kindling y de ser así determinar de qué manera altera las crisis amigdalinas, relacionándolo de manera indirecta con el consumo de etanol y la epilepsia.

### **III. HIPÓTESIS**

Si una parte de los efectos producidos por el etanol en el SNC, se deben a la participación del acH, y se sabe que el etanol administrado a corto plazo provoca un efecto anticonvulsivo, mientras que la administración crónica del etanol produce un efecto de hiperexcitabilidad neuronal, entonces se esperaría que con la administración de acetaldehído a corto plazo se provocará un efecto de retardo o anticonvulsivo en el modelo epileptogénico kindling amigdalino, mientras que de manera crónica se presentará una facilitación sobre dicho modelo.

### **IV. OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la administración sistémica de acetaldehído, provoca algún efecto sobre el desarrollo conductual y electrográfico del modelo kindling amigdalino practicado en ratas de la cepa Wistar.

#### ***OBJETIVOS PARTICULARES***

- Determinar el efecto de la administración sistémica de acetaldehído a corto plazo sobre el modelo epileptogénico kindling amigdalino.
- Determinar el efecto de la administración sistémica de acetaldehído a largo plazo sobre el modelo epileptogénico kindling amigdalino.

## V. MATERIAL Y METODOS

Fueron utilizadas ratas macho de la cepa Wistar con pesos entre 280 a 300grs ( en el momento de la cirugía). Se mantuvieron en cámaras de acrílico individuales (30 x 20 x 22cm), con agua y alimento *ad libitum* y un ciclo luz/obscuridad de 12-12. A los grupos controles, se les administró una inyección i.p. diaria de NaCl al 0.9% (vehículo), a diferentes tiempos de administración: 0 (S-0), 30 (S-30) y 60 (S-60), días antes de la estimulación eléctrica y continuó hasta terminar el kindling (Figura 7). Se hizo un grupo más que únicamente recibió el procedimiento kindling, sin inyecciones (K). A los grupos experimentales se les administró aCh ip (1 mg/kg de peso) (Figura 7). El grupo a corto plazo (A-0), recibió una inyección cada estimulación, para el caso de los tratamientos crónicos se realizaron dos grupos: el primer grupo (A-30), recibió 30 inyecciones diarias antes de la estimulación y durante la aplicación y el segundo grupo (A-60), recibió 60 inyecciones diarias antes de la estimulación y durante la aplicación (figura 7). Para realizar la estimulación eléctrica las ratas se sometieron a una cirugía estereotáxica (David Kopf), fueron anestesiadas con ketamina ip (100 mg/Kg) para la implantación de electrodos bipolares de acero inoxidable cubierto de teflón (0.1 mm de diámetro); uno en el núcleo amígdalino basolateral izquierdo (interaural: ant 6.2 mm, lat 5.0 mm alt 1.5 mm de acuerdo al atlas de Paxinos y Watson, 1982), y otro en corteza sensorio-motora derecha (0.2 mm de diámetro). Una vez colocados los electrodos fueron fijados al cráneo con acrílico dental. Se dejó un periodo de recuperación post-quirúrgico de 5 días sin suspender la administración del vehículo o la solución de aCh.

Para el procedimiento kindling las ratas fueron colocadas dentro de cámaras de acrílico translúcidas de 34.6 cm de largo por 24.5 cm de ancho, fueron conectados los electrodos de las ratas a un polígrafo (Grass 78D) y a un estimulador (Grass S88), a través de cables flexibles lo cual les permitió tener libre movimiento durante los registros (figura 6). Primero se registró la actividad electrográfica espontánea de la amígdala baso lateral izquierda y corteza sensori-motora y después se aplicó el estímulo eléctrico con pulsos bifásicos de 1 ms a una frecuencia de 60 Hz y una intensidad de 5 V durante 1 segundo (Paz y cols, 1991), inmediatamente después del estímulo se cuantificó la duración en segundos de la respuesta, que se caracteriza por

la presencia de espigas epilépticas o post-descarga (PD). El registro terminó cuando la actividad electrográfica era igual a la basal y simultáneamente a la aparición de la PD en el registro, se hizo la evaluación conductual según Racine, que consiste en cinco estados: estado 1, movimiento de hocico y rostro; estado 2, movimientos oscilatorios de la cabeza (nodding); estado 3, sacudidas clónicas de miembros anteriores; estado 4, la rata se yergue y se sostiene con sus miembros posteriores; estado 5, Crisis tónico-clónico generalizadas con pérdida de control de la postura (Racine, 1972).

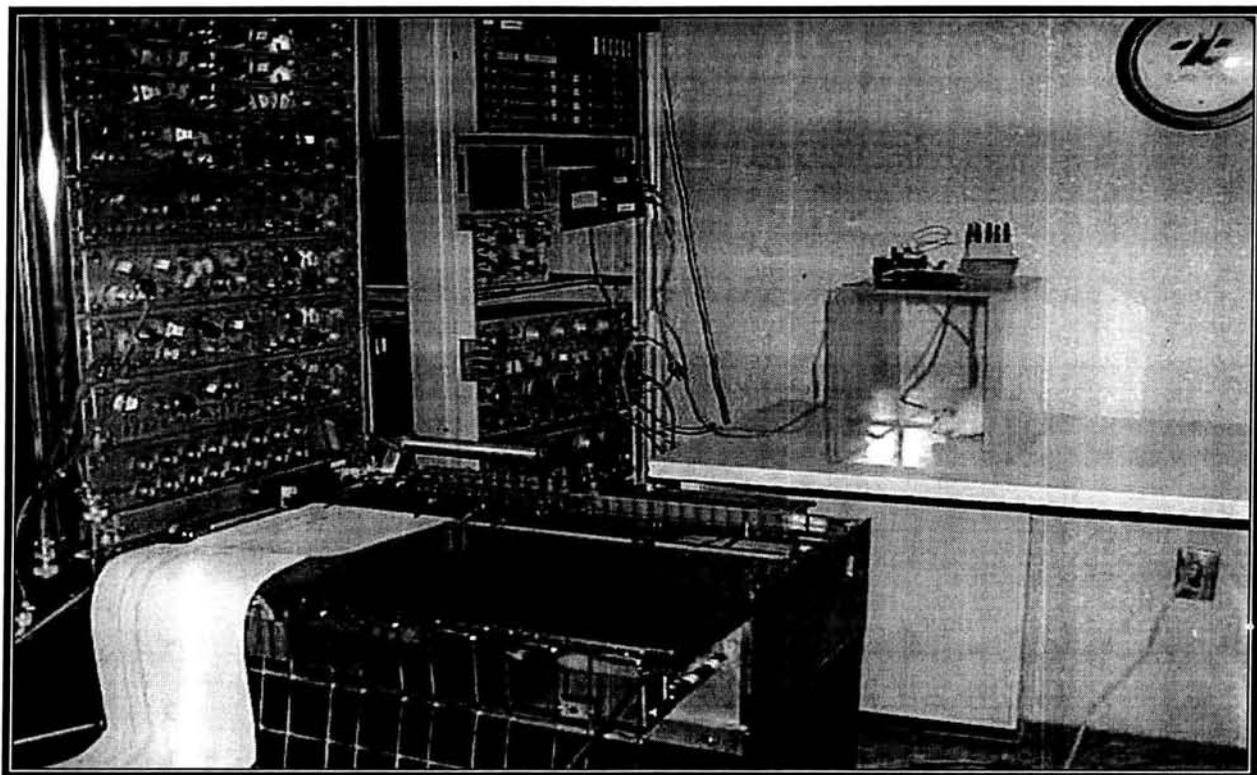


Figura 6

Equipo necesario para la estimulación y el registro electrográfico de la rata: cámara de acrílico translúcida, polígrafo y estimulador.

Nosotros analizamos varios parámetros del modelo kindling amigdalino. El desarrollo se evaluó diariamente midiendo la duración de la PD en segundos, la presencia de cada uno de los estados conductuales antes de las crisis tónico-clónico generalizadas, y la duración de la PD de diez crisis tónico-clónico generalizadas consecutivas. Se midió también la latencia y la duración de cada estado conductual; la primera, que es el

número de estímulos necesarios para presentar cada uno de los estados conductuales (exceptuando el estado 1, debido a que con el primer estímulo se presenta dicho estado), y la segunda corresponde al número de estímulos que permaneció en cada uno de los estados conductuales.

A los resultados se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA), de una vía con una  $p < 0.05$  y una prueba post-hoc de Tukey para todos los parámetros analizados comparando todos los tiempos de administración de aCh.

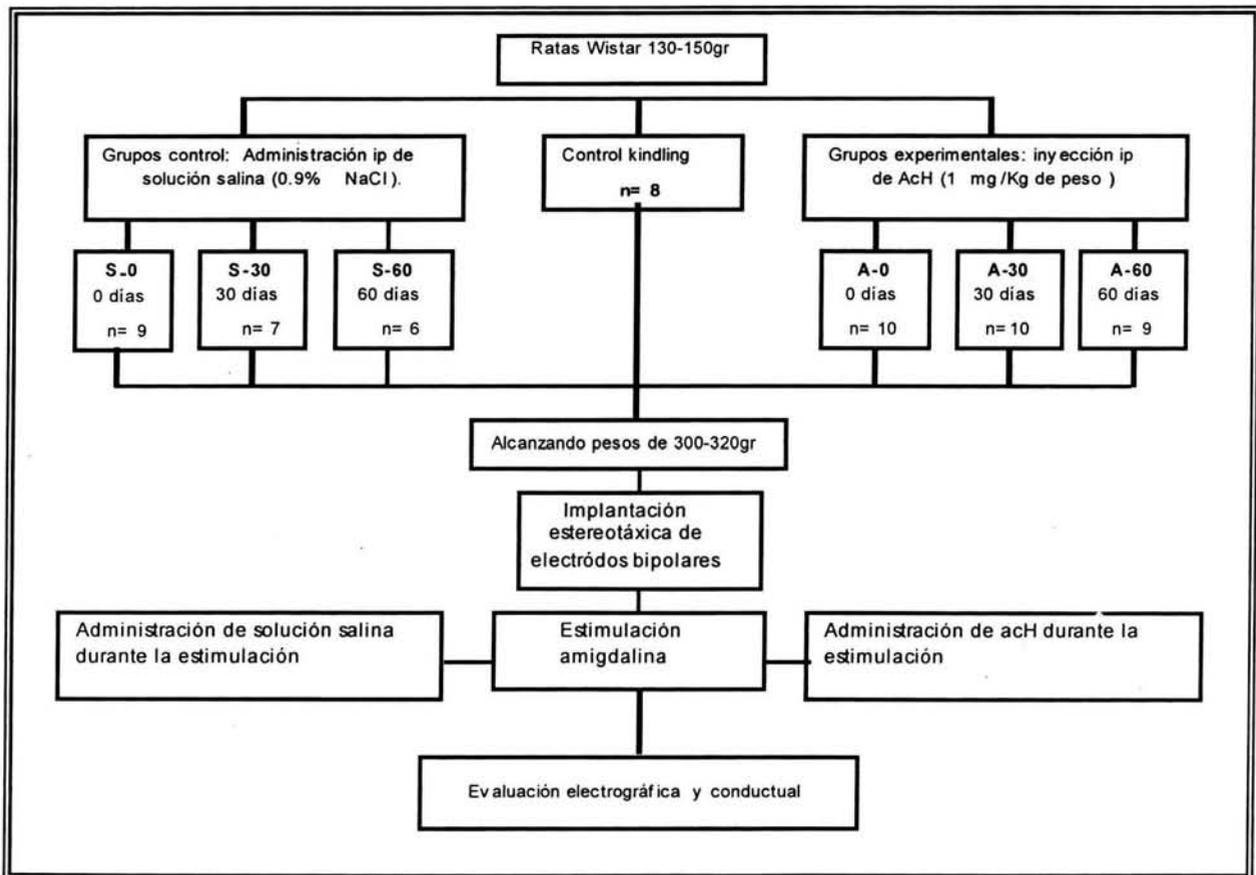


Figura 7. Diagrama de flujo del diseño experimental utilizado en esta investigación. El nombre asignado a cada grupo corresponde a S, si la administración fue del vehículo (solución NaCl 0.9%), junto con el número de días de administración previos a la estimulación amigdalina. Los grupos cuyo nombre es A, corresponden a la administración de aCh (1mg/Kg) y el número junto a la letra indica los días de administración previos a la estimulación amigdalina.

## VI. RESULTADOS

*Efecto conductual con administración del vehículo (NaCl 0.9%):*

Los grupos S-0, S-30, S-60 y K fueron comparados estadísticamente por medio de un análisis de varianza (ANOVA), de una vía ( $p < 0.05$ ), para todos los parámetros conductuales analizados y en ninguno de ellos se encontraron diferencias significativas (Tabla I).

**Tabla 6. Duración y latencia de los grupos controles para los diferentes estados conductuales.**

<b>Parámetro</b>	<b>K (n=8)</b>	<b>S-0 (n=9)</b>	<b>S-30(n=7)</b>	<b>S-60(n=6)</b>
<b>días</b>				
<b>Duración estado 1</b>	2.50± 0.59	2.28± 0.42	1.66± 0.33	1.60± 0.24
<b>Duración estado 2</b>	2.75± 0.41	3.00± 0.37	3.71± 0.94	4.00± 0.36
<b>Duración estado 3</b>	2.25± 0.52	2.57± 0.52	2.16± 0.47	1.60± 0.24
<b>Duración estado 4</b>	3.00± 0.73	3.00± 0.55	3.50± 0.50	3.25± 1.31
<b>Latencia estado 2</b>	2.85± 0.70	1.87± 0.22	2.14± 0.34	2.33± 0.42
<b>Latencia estado 3</b>	6.00± 0.77	4.57± 0.71	4.50± 0.67	5.00± 0.63
<b>Latencia estado 4</b>	8.16± 0.70	7.22± 0.66	5.00± 0.91	9.00± 1.15
<b>Latencia estado 5</b>	11.12± 0.61	11.66± 0.72	10.71± 1.08	11.16± 1.30

Tabla I. Comparación de duraciones y latencias entre el grupo K (únicamente con kindling) y los grupos administrados con solución de NaCl 0.9% (S-0,S-30,S-60). Las unidades de medición para las duraciones y latencias son en numero de días o estímulos. Cada valor representa el promedio ± error estándar de 6-10 ratas ( $p < 0.05$ ).

Con estos resultados descartamos una posible alteración provocada únicamente por el piquete de la inyección o el vehículo y formamos un solo grupo control, con las ratas S-0, S-30, S-60 y el K. Este grupo se utilizó posteriormente para ser comparado con los grupos experimentales administrados con acH a diferentes tiempos de administración. La media de la latencia para establecer el kindling, en el grupo control, que incluye todas las ratas de los grupos K, S-0, S-30 y S-60, fue de  $11.2 \pm 0.41$  estímulos con un rango de 10.3 a 12 y coincide con los resultados obtenidos por Racine en 1972, donde su media para la generalización en su grupo control es de 11.8 con un rango de 6-15 estímulos.

*Efecto de la administración acH sobre el kindling:*

Analizando el desarrollo del kindling, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas en A-0 (n=10), A-30 (n=10), A-60 (n=9) con respecto al control (n=30), como puede observarse en la figura 8.

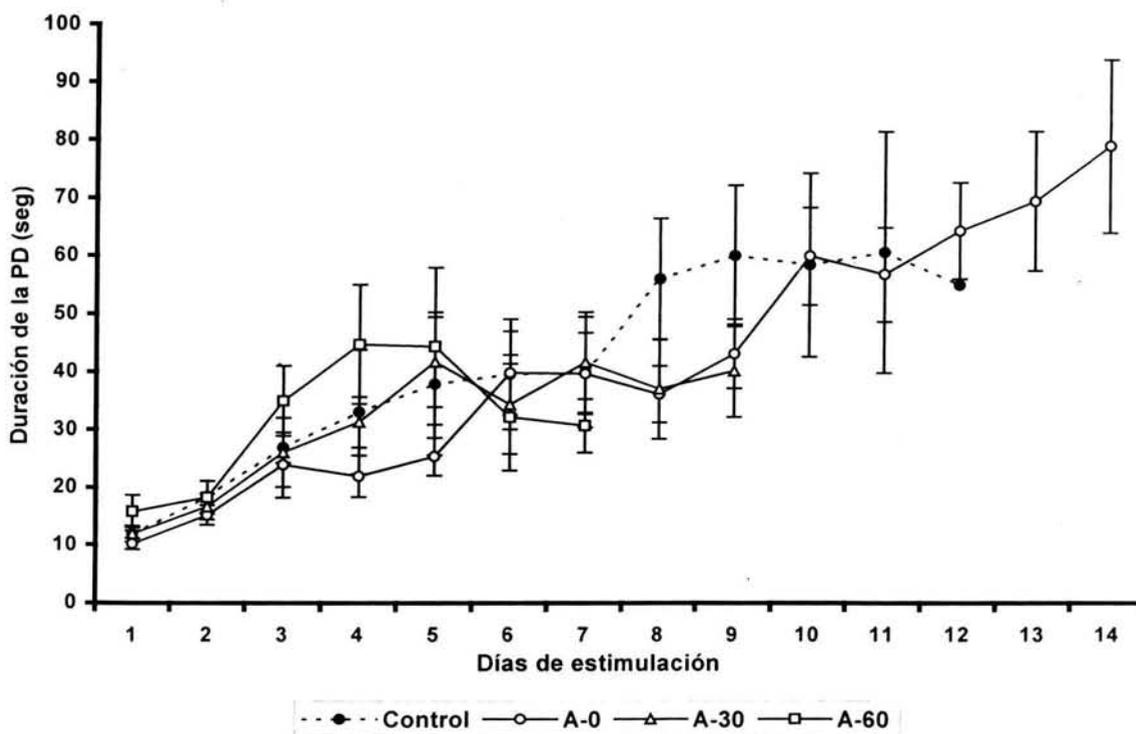


Figura 8. Representación del incremento progresivo del kindling en todos los grupos, cada punto representa la media  $\pm$  error estándar de 9-10 ratas. En ningún caso fueron encontradas diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales.

También puede observarse la tendencia característica del kindling a incrementar gradualmente la duración de la PD conforme aumentaron los días de estimulación en el control así como en los grupos experimentales.

Se encontró que en el grupo A-0 hubo un incremento estadísticamente significativo en la latencia para los estados 2,3,4,5, mientras que los grupos A-30 y A-60 presentaron para el estado 5, una disminución estadísticamente significativa en su latencia con respecto al control y al grupo A-0 (figura 9).

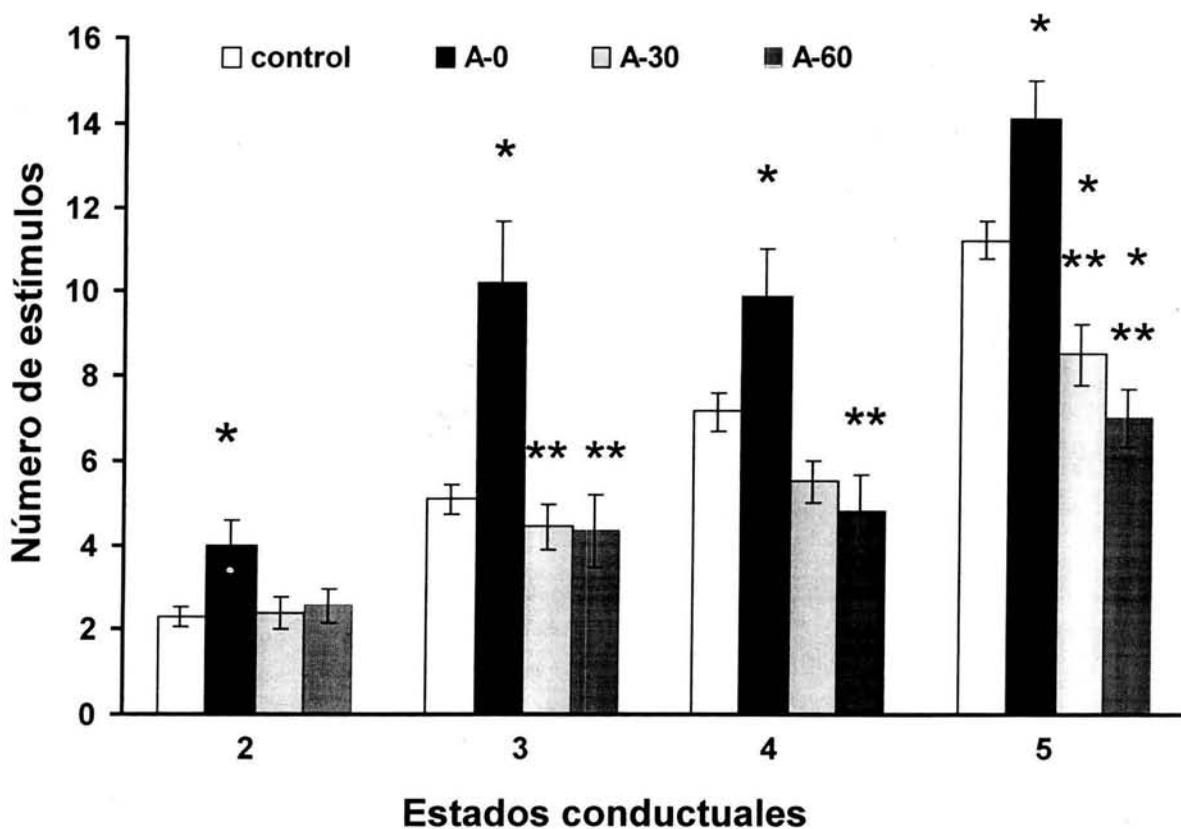


Figura 9. Cada barra representa la media de las latencias  $\pm$  error estándar de 9-10 ratas los grupos para cada uno de los estados conductuales. Tukey \* $p < 0.05$  relativo al control ); Tukey \*\*  $p < 0.05$  relativo los grupos A-0, A-30 y A-60.

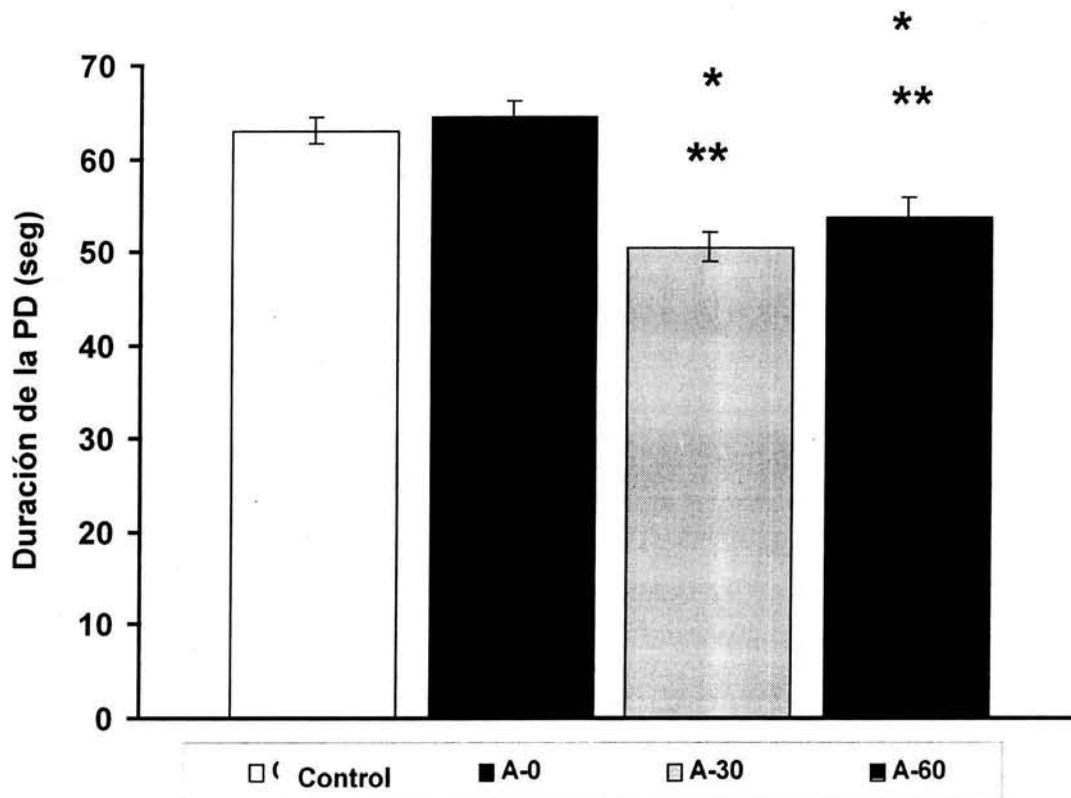


Figura 10. Duración de diez crisis generalizadas. Cada barra representa la media de la duración total de la postdescarga expresada en segundos  $\pm$  error estándar, de cada grupo. \*Tukey  $p < 0.05$  relativo al control; \*\* Tukey \*\*  $p < 0.05$ ) relativo a los grupos A-0, A-30 y A-60.

En cuanto a la duración de los estados conductuales, no hubo diferencias significativas excepto por un incremento en el tiempo que permaneció el grupo A-0 en el estado dos: control =  $2.2 \pm 0.2$ ; A-0 =  $4.0 \pm 0.6^*$ ; A-30 =  $2.3 \pm 0.4$ ; A-60 =  $2.5 \pm 0.4$ .

Respecto a la duración de diez crisis generalizadas consecutivas, se mostró una disminución significativa en los grupos A-30 y A-60, con respecto los grupos control y A-0 (figura 10)

## VII. DISCUSIÓN:

El acetaldehído administrado i.p. a corto plazo (A-0), no provocó ningún cambio durante el desarrollo progresivo de las PD. Sin embargo, se evidencia un retraso significativo en la latencia para presentar la fase de estabilización del modelo (figura 9). Este retraso, podría estar en relación con los efectos a nivel molecular que se han atribuido al etanol; a corto plazo y de manera específica, al efecto que tienen sobre el receptor GABA<sub>A</sub> aumentando el flujo de cloro a través del canal iónico que regula su actividad y esto a su vez, incrementa la actividad inhibitoria mediada por GABA (Sudak y cols., 1986), que es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en cerebro de mamíferos. Al mismo tiempo, el etanol inhibe uno de los principales receptores del glutamato: el NMDA (Lovinger y cols., 1989; Dildy, 1989); y tiene la capacidad de inhibir un modelo de plasticidad celular relacionado con procesos de aprendizaje y memoria denominado potenciación a largo plazo (LTP), (Moriste y Swartzewekder, 1993; Givens y Mc Mahon, 1995), efecto que probablemente se deba a la disminución en el flujo iónico de Ca<sup>2+</sup> a través del receptor tipo NMDA, suspendiendo la regulación normal de la excitabilidad mediada por glutamato. Abe y sus colaboradores (1999), demostraron también que la administración de acH Intracerebroventricular o i.p. "in vivo" tiene un efecto de inhibición sobre el LTP y es aproximadamente 10 veces más potente que el etanol. El kindling es un buen ejemplo de modelo de plasticidad celular (Chevassus y cols., 1997), y su mismo proceso incluye efectos de LTP, sin que pueda ser explicado totalmente por estos mecanismos de potenciación sináptica (Racine y Hafner, 1983; Racine y cols. y 1986). Aunque no se observó en este trabajo la inhibición del kindling, si se presentó una diferencia significativa en cuanto al tiempo que tardan en presentarse las crisis tónico generalizadas (CTCG) y en la duración de diez CTCG o fase de estabilización. Todavía se desconocen los mecanismos celulares exactos por los que el acH inhibe el LTP, así como los que intervienen en el kindling. Sin embargo, es probable que el acH sea responsable de algunos cambios en el flujo iónico de Ca<sup>2+</sup>, como ha sido demostrado con el etanol (Virmani y cols., 1985), originando alteraciones en las funciones de los receptores NMDA, por lo que dicho efecto probablemente tenga un papel sobre los cambios que observamos en las latencias para alcanzar cada uno de

los estados conductuales (incluyendo las CTCG) y en la duración de la PD durante la fase de estabilización del kindling. Es probable que también esté involucrado en nuestros resultados a corto plazo, el fenómeno de tolerancia, que revierte el efecto anticonvulsivo del etanol sobre el kindling en ratas que ya presentan CTCG (Pinel y cols., 1983), como puede observarse en la figura 3, donde la duración de la PD del grupo A-0, es idéntica al grupo control.

Correlacionando estos hallazgos sobre el kindling con las investigaciones de epilepsia podemos decir primero, que ésta se considera como un desequilibrio entre los sistemas inhibitorios y excitatorios de algunas regiones del cerebro, lo que provoca un estado de hiperexcitabilidad neuronal, que conductualmente se traduce en una crisis convulsiva (Tapia y Massieu, 1997; Brailowsky y García, 1999). Existe evidencia de que esta condición epiléptica es mediada específicamente por una disminución de actividad GABAérgica (Gale, 1989), y un incremento en la actividad glutamatérgica (Meldrum, 1995). Con modelos experimentales se han podido corroborar estos fenómenos (Morimoto y Goddard, 1986; Kamphuis y cols., 1991; Peña y Tapia, 2000; Salazar y Tapia 2001); las drogas que incrementan los niveles de GABA, tienen un efecto anticonvulsivo como por ejemplo el muscimol o el  $\gamma$ -vinil-GABA (GVG), inhibidor de la GABA-transaminasa, que administrado en microinyecciones en la sustancia nigra, suprime las crisis amigdalinas, de estructuras olfatorias o de la corteza entorrinal (La Salle, 1983; McNamara, 1984). De igual manera se han administrado antagonistas de glutamato, dando como resultado la supresión de las manifestaciones electrográficas y conductuales del kindling (Mc Namara, 1988; Corda, 1992), e incluso se ha demostrado que el kindling induce la expresión del NMDA, lo cual debe contribuir al incremento de la excitabilidad (Kraus, 1994).

Por otro lado, se ha sugerido que las BZD, los barbitúricos y el etanol, actúan con un mecanismo similar sobre el receptor GABA<sub>A</sub> (Lüdens y Korpi, 1996). Los experimentos realizados con dichos fármacos han demostrado que se produce un retraso en el kindling e incluso la suspensión de las crisis amigdalinas (Racine y cols, 1975; Kalichman y cols., 1981; Pinel y Puttaswamaiah, 1985). Con la administración sistémica del acH a corto plazo hemos encontrado un retraso significativo para la aparición de las crisis, lo que podría indicar que el acH provocó un aumento en la actividad GABAérgica,

ya que en nuestro modelo experimental no se administró en ningún momento etanol. Sin embargo aún faltan muchas evidencias experimentales que demuestren exactamente el papel del acH sobre el kindling. A pesar de este retraso significativo, al analizar la duración de las PD una vez establecido el kindling, observamos que no existe ninguna diferencia respecto al control. Estos datos sugieren que la administración a corto plazo de acH podría tener un efecto directo únicamente sobre los sistemas que provocan la aparición de las CTCG, es decir, una vez que la hiperexcitabilidad neuronal esté propagada hacia la corteza motora; debido a que no hay diferencias en el kindling antes ni después de la aparición de éstas.

Por el contrario de lo que se conoce sobre la acción molecular del etanol a corto plazo, la administración crónica provoca una respuesta antagónica, y esta idea es aceptada por la mayor parte de la comunidad científica. Esto quiere decir, que se asocia con un decremento en la actividad GABAérgica y un incremento en la actividad glutamatérgica, (Dildy y Leslie, 1989; Brailowsky y García, 1999; Bloom y Siggins, 1987 Tabakoff y Hoffman, 1996; Diamond y Gordon, 1997), y se confirma con el hecho de que en general los efectos del etanol son exacerbados con antagonistas de Gaba como la bicuculina y disminuidos con agonistas como el muscimol (González y Hettiger, 1984; Sudak, 1986; Mattucci-Schiavone y Ferko, 1987); de la misma forma que Ahern y sus colaboradores (1994), demostraron un aumento de flujo de  $Ca^{2+}$  en los receptores NMDA, por lo tanto, se incrementa también la actividad glutamatérgica (Smothers y cols., 1997). Esta información apoya los resultados que obtuvimos en los grupos administrados crónicamente (A-30 y A-60), donde a pesar de no encontrar cambios en el desarrollo antes de las CTCG, si hay una facilitación estadísticamente significativa para llegar a la estabilización del kindling en ambos grupos. En este caso podríamos inferir que los efectos moleculares descritos para el etanol crónico (decremento de actividad GABAérgica y aumento de la glutamatérgica), al menos parcialmente, son provocados por el acH, que fue lo único que nosotros administramos. Sin embargo, a pesar de la evidente facilitación, efecto que bien podríamos considerar pro-convulsivo, encontramos al analizar las PD, que una vez estabilizado el kindling, las crisis son significativamente más cortas respecto al grupo control y A-0 (figura 10).

Con este trabajo inicial pretendemos conocer más acerca de la fisiopatología de la interacción entre la epilepsia y el alcoholismo, ambos padecimientos de gran incidencia en la población.

Con nuestros resultados, ahora sabemos que el acH es capaz de alterar un modelo de epilepsia, ampliamente utilizado para pruebas farmacológicas preliminares, como lo es el kindling, y por ello, debe continuarse con las investigaciones acerca de la acción específica del acH en el SNC a nivel molecular y fisiología celular, para describir cómo es que el acH provoca los cambios que observamos en nuestra investigación. Probablemente los resultados de la administración crónica de acH, se asemejan a las características que presenta un porcentaje de epilépticos que beben alcohol y tienden a modificar de alguna manera, la latencia, frecuencia, duración o intensidad de sus eventos convulsivos, donde quizá uno de los responsables de dichos efectos sea el acH.

## **VIII. CONCLUSIÓN**

Con esta trabajo podemos concluir que la administración a corto y largo plazo de acetaldehído (1mg/kg), provocó cambios en la latencia y duración del modelo de epilepsia experimental kindling amigdalino:

- a) La administración a corto plazo de acH provocó un incremento en el número de estímulos necesarios para presentar la primera crisis tónico-clónico generalizada retrasando el establecimiento del modelo kindling eléctrico amigdalino.
- b) La administración crónica del acH provocó una disminución en el número de estímulos necesarios para presentar la primera crisis tónico-clónico generalizada facilitando el establecimiento del modelo de epilepsia experimental kindling amigdalina.
- c) Una vez establecido el kindling la administración crónica provoca una reducción en la duración de las post-descargas.

## IX. Bibliografía:

1. Abe K., Yamaguchi S. y Saito H. 1999. **The ethanol metabolite acetaldehyde inhibits the induction of long-term potentiation in the rat dentate gyrus "in vivo"**. Brit J Pharmacol. 127: 1805-1810.
2. Ahern KB., Lustig HS. y Greenberg DA. 1994. **Enhancement of NMDA toxicity and calcium responses by chronic exposure of cultured cortical neurons to ethanol**. Neurosci Lett. 165: 211-214
3. Amir, S. 1977. **Brain and liver aldehyde dehydrogenase relations consumption in wistar rats**. Neuropharmacol. 16: 781-784.
4. Aragon CM., Rogan F y Amit Z. 1992. **Ethanol metabolism in rat brain homogenates by catalase H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> system**. Biochem Pharmacol. 44(1): 93-98.
5. Avoli, M. 1991. **Excitatory amino acids receptors in the human epileptogenic neocortex**. Epilepsy Res. 10: 33-40
6. Bannister P. y Losowsky MS. 1986. **Cell receptors and ethanol**. Alcohol Clin Exp Res. 6: 50S-54S
7. Barcells, RM. 1999. **Aportación de John Hughlings Jackson al conocimiento de la epilepsia**. Neurología 14: 39-44.
8. Basalingappa LH. y Sahebarao PM. 1993. **Role of gangliosides in behavioral and biochemical actions of alcohol: cell membrane structure and function**. Alcohol Clin Exp Res. 17: 329-339.
9. Bear FM., Connors WB. y Paradiso AM. 1998. **Neurociencia. Explorando el cerebro**. Masson-Williams and Wilkins. Barcelona, España. 665 pp.
10. Bloom F. y Siggins G. 1987. **Electrophysiological action of ethanol at the celular level**. Alcohol. 4: 331.
11. Brailowsky S. 1999. **Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro**. Fondo de Cultura Económica. México D.F. 148 pp.
12. Brailowsky S. y García O. 1999. **Epilepsy, GABA and ethanol**. Arch Med Res. 30: 3-9.

13. Brown ZW., Amit Z. y Rockman GE. 1979. **Intracerebroventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive, laboratory rats.** *Psychopharmacol.* 64: 271-276.
14. Chapman A.G., 1998. **Excitatory neurotransmission and antiepileptic drug development: a status report.** En: Pedley TA y Meldrum BS (Editores). **Recent advances in Epilepsy.** Churchill livingstone. EUA. 1-21 pp.
15. Charness ME., Simon RP. y Greenberg DA. 1989. **Ethanol and the nervous system.** *N Engl J Med.* 7: 442-454.
16. Chavassus N., Niquet J., Ben-Ari y Represa A. 1997. **Cellular plasticity.** En: Engel, J and Pedley, T (Editores). **Epilepsy. A comprehensive textbook.** Vol I. New York: Lippincott Raven, p 387-396.
17. Chin JH. y Goldstein DB. 1977: **Drug tolerance in biomembranes. A spin label study of the effects of ethanol.** *Science.* 196: 550-685.
18. Contreras CM., Marván ML., Mexicano GC. y Dorantes ME. 1988. **Neurofarmacología del etanol.** En: Velasco Fernández Rafael (Editor). **Alcoholismo. Visión integral.** Trillas. México D.F., 129-147 pp.
19. Corda MG, Orland M y Giorgi O. 1992. **Decrease in GABA<sub>A</sub> receptor function induced by pentilene tetrazol kindling in the rat: role of N-Metil-D-Aspartate (NMDA) receptor.** En: Biggio Q., Conhcas A. and Costa E (Editores). **Gabaergic synaptic transmission.** Raven Press. EUA. 235-247 pp.
20. Cotman EW. y Iversen LL. 1987. **Excitatory amino acids in the brain-focus on NMDA receptors.** *Trends in Neurociences.* 10: 263-265.
21. De Deyn, PP., Hooge R., Marescan B. y Pei YQ. 1992. **Chemical models of epilepsy with some referential to their applicability in the development of anticonvulsants.** *Epilepsy Res.* 12: 87-110.
22. Deisenhammer E. Klingler D. y Trägner H. 1984. **Epileptic seizures in alcoholism and diagnostica value of EEG after sleep deprivation.** *Epilepsia* 25: 526-530.
23. Diamond, I. y Gordon SA. 1997. **Cellular and molecular neuroscience of alcoholism.** *Physiol Rev.* 77: 1-77.

24. Dichter MA. 1994. **Emerging insights into mechanisms of epilepsy: Implications for a new antiepileptic drug development.** *Epilepsia*. (Suplemento 4): S51- S57
25. Dildy , JE y Leslie, SW. 1989. Ethanol inhibits NMDA-induced increases in free intracellular  $Ca^{2+}$  in dissociated brain cells. *Brain Res*. 499:383-387.
26. Dingledine R. y McBain CJ. 1999. **Glutamate y aspartate.** En: Siegel GJ, Agranoff BW., Fisher SK., Uhler MD (Editores). *Basic Neurochemistry Molecular, cellular and medical aspects*. Sixth edition. Lippincott- Raven. EUA: pp. 315-333.
27. Dreifuss FE. 1998. **Classification of epileptic seizures.** En Engel Jerome; Pedley Timothy A (Editores). **Epilepsy. A comprehensive textbook**. Vol I. Lippincott Raven. EUA. Págs. 517-524.
28. During MJ y Spencer DD. 1993. **Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizurein the conscious human brain.** *Lancet*. 341: 1607-1610.
29. Earnest MP. 1990. **Etiologies of acute alcohol-related seizures.** En: Porter, RJ., Mattson RH., Cramer JA., Diamond I. (editores). **Alcohol and seizures. Basic mechanisms and clinical concepts.** FA Davis. EUA. Pp 197-205.
30. Engel J. y Pedley TA. 1998. **Introduction: What is epilepsy?.** En Engel Jerome; Pedley Timothy A (Editores). **Epilepsy. A comprehensive textbook**. Vol I. Lippincott Raven. EUA. págs.1-7.
31. Fisher RS. 1989. **Animal models of the epilepsies.** *Brain Res Rev*. 14:245-278.
32. Frances RJ. y Francklin JE. 1987. **Alcohol-induced organic mental disorders.** En: Hales R.E. and Yudofsky S.G (Editores). *Textbook of neuropsychiatry*. The American Psychiatric Press *Textbook of Neuropsychiatry*. EUA. p 141.
33. Fonnum F. 1984. **Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain.** *J Neurochem*. 42:1-7
34. Gale K. 1989. **GABA in epilepsy: The pharmacologic basis.** *Epilepsia*. 30 (suppl): S1-S11
35. Gallegos RA., Lee RS., Criado JR., Henriksen S.J. y Steffensen S.C. 1999. **Adaptative responces of  $\gamma$ -aminibutiric acid neurons in the ventral tegmental area to chronic ethanol.** *J Pharmacol Exp Ther*. 291: 1045-1053.

36. Gill K., Menez JF., Lucas D. y Deitrich RA. 1992. **Enzymatic production of acetaldehyde from ethanol in rat brain tissue.** Alcohol Clin Exp Res. 16: 910-915.
37. Givens B. y Mc Mahon K. 1995. **Ethanol suppresses the induction of long term potentiation *in vivo*.** Brain Res. 688: 27- 33
38. Goddard GN., McIntyre DC., y Leech CK. 1969. **A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.** Exp Neurol. 25: 295-330.
39. González, LP y Hettiger KM. 1984. **Intranigral muscimol suppresses ethanol withdrawal seizures.** Brain Res. 298: 163-166.
40. Hauser WA. 1988. **Epidemiology of alcohol use and of epilepsy: The magnitude of the problem.** En Porter R.J., Mattson R.H. Cramer J.A. Diamond Y (Editores). **Alcohol and seizures.** F.A. Davis Company. Philadelphia, EUA. Págs. 12-21.
41. Heap L., Ward RJ., Abiaca C., Dexter D., Lawlor M., Pratt., Thompson A., Shawk., Peters TS. 1995. **The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism, and visual discrimination task.** Biochemical Pharmacol. 50: 263-270.
42. Heinemann U. 1991. ***In vitro* epileptiform activity: a role of excitatory amino acids.** Epilepsy Res. 10: 18-23.
43. Hillbom ME. 1980. **Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse.** Epilepsia. 21: 459-466
44. Hobbs WR, Rall TW y Verdoorn TA. 1996. **Hypnotics and sedatives; ethanol.** En: Hardman JG., Limbird LE., Molinoff PB. y Ruddon RW (Editores). **Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics**, 9th ed. New York.: Mc Graw Hill, p 361-577.
45. Holownia A., Ledig M., Braszko J. and Ménez J. 1999. **Acetaldehyde cytotoxicity in cultured rat astrocytes.** Brain Res. 833: 202-208.
46. Höpener R.J. Kuyser A. y Van der Lugt PJ. 1983. **Epilepsy and alcohol: the influence of social intake on seizures and treatment in epilepsy.** Epilepsia. 24: 459-471.

47. Hunt WA. 1975. **The effects of aliphatic alcohols on the biophysical and biochemical correlates of membrane function** en: Majchrowics (Editores). **Biochemistry and pharmacology of ethanol**. Plenum Press. E.U. A. Págs.
48. Hunt WA. 1996. **Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain- A review**. Alcohol. 13: 147-151.
49. International League Against Epilepsy (ILAE). Commission on classification and terminology. 1981. **Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures**. Epilepsia.22:489-501.
50. International League Against Epilepsy. Commission on classification and terminology. 1989. **Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes**. Epilepsia. 30(4): 389-399.
51. Kalichman MW., Livingston KE. and Burnham WM. 1981. **Pharmacological investigation of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in the development of amygdala kindled seizures in rat**. Exp Neurol. 74: 829-836.
52. Kamphuis W., Gorter JA. y Lopes da Silva FH. 1991. **A long-lasting decrease in the inhibitory effect of GABA on glutamate responses of hippocampal pyramidal neurons induced by kindling epileptogenesis**. Neuroscience. 41: 425-431.
53. Kostowski W. and Bienkowski P. 1999. **Discriminative stimulus effects of ethanol neuropharmacological characterization**. Alcohol 17(1): 63-80.
54. Kraus JE., Bonhaus D.W., Nadler JV y Mc Namara JO. 1994. **Kindling induces the long lasting expresión of a novel population of NMDA receptors in hippocampal CA3**. J Neurosci. 14: 4196- 4205.
55. La Salle Le Gal G., Kaijima M. y Feldblum S. 1983. **Abortive amygdaloid kindled seizures following microinjection of  $\gamma$ -vinyl-GABA in the vicinity of substantia nigra in rats**. Neuroscience lett. 36:69-74.
56. Lechtenberg R. y Worner TM. 1992. **Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics**. Acta Neurol Scand 85: 90-94.

57. Lehmann JT. 1991. **NMDA receptors and their ion channels**. En: Fisher, R:S:, Coyle J:T (Editores). Neurotransmitters and epilepsy. John Wiley and Sons. EUA: pp. 147-167.
58. Lieber CH. 1988. **Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues**. N Engl J Med. 319: 1639-1650.
59. Lieber CS. 1997. **Cytochrome p450 E1: Its physiological and pathological role**. Physiol Rev. 77: 517-544.
60. Löscher W. 1993. **Basic aspects of epilepsy**. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery. 6: 223-232.
61. Lovinger DM., White G. y Weight FF. 1989. **Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons**. Science. 243: 1721-1724
62. Lüddens H y Korpi ER. 1996. **GABA<sub>A</sub> receptors: pharmacology, behavioral roles, and motor disorders**. The neuroscientist. 2: 15-23.
63. Lyon RC., Goldstein DB.1982. **Increased cholesterol content ethanol treatment**. Alcohol. Clin Exp. res. 6: 148.
64. Mares P. y Velisek L. 1992. **N-Metil-D-Aspartate (NMDA) insuced seizures in developing rats**. Develop Brain Res. 65: 185-189.
65. Martínez D. Mandel P. 1997. **Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos**. En: Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En Feria Velasco A., Martínez de Muñoz D. y Rubio-Donnadieu F (Editores). **Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales**. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México D.F. Págs. 1-22.
66. Mathis C. y Ungerer A. 1992. **Comparative analysis of seizures induced by intracerebroventricular administration of NMDA, Kainate and quisqualate in mice**. Exp Brain Res. 88: 277-282.
67. Mattucci-Schiavone L. y Ferko A. 1987. **Effect of muscimol on ethanol-induced central nervous sistem depression**. Pharmacol Biochem Behav. 27:745.
68. Maycox PR., Hell JW. and Jahn R. 1990. **Amino acid neurotransmission; spotlight on synaptic vesicles**. Trends in Neurosci. 13: 83-88.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

69. Mc Geer PL y Mc Geer EG. 1989. Amino acids neurotransmitters. En: Siegel G.J., Agranoff BW., Fisher SK., Alberts RW. y Uhler MD (Editores). **Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.** Lippincott-Raven. EUA. 311-332.
70. McNamara, JO. 1984. **Kindling an animal model of complex partial epilepsy.** Ann Neurol.16: S72-S76.
71. Mc Namara JO., Galloway MT., Riggsbee LC. y Shin C. 1984. **Evidence implicating sustancia nigra in refulgulation of kindled seizure threshold.** J. Neurosci. 4: 2410-2417.
72. Mc Namara JO., Bonhaus DW., Crain BJ., Gellman RL. y Shin Cheolsu. 1987. **Biochemical and pharmacologic studies of neurotransmitters in the kindling model.** En Jobe PC. and Laird II HE (Editores). **Neurotransmitters and epilepsy.** The humana press. EUA. 160 pp.
73. Mc Namara JO., Russell RD., Riggsbee L y Bonhaus DW. 1988. **Anticonvulsant and antiepileptogenic actions of MK-801 in the kindling and electroshock models.** Neuropharmacology. 27: 563-568.
74. McNamara JO. 1992. **The neurobiological basis of epilepsy.** Trends in Neuroscience. 15:357-358.
75. McNamara JO. y Wada J.A. 1997. **Kindling model.** En Engel J y Pedley TA (Editores). **Epilepsy. A comprehensive textbook.** Vol I. Lippincott Raven. EUA. Págs. 419-425.
76. Mehta AK. y Ticku MK. 1988. **Ethanol potentiation of GABAergic transmission in cultured spinal cord neurons involves  $\gamma$ -aminobutirico acid gate chloride channels.** J Pharmacol Exp Ther. 246: 558-564.
77. Metha AK. y Ticku MK. 1992. **Chronic GABA exposure down-regulates GABA-benzodiacepine receptor inonphore complex in cultred cerebral cortical neurons.** Mol Brain Res. 16: 29-36.
78. Meldrum BS. 1995. **Neurotransmission in epilepsy.** Epilepsia 36(supl. 1): S:30-S-35.
79. Meldrum B. y Chapman A. 1999. **Epileptic seizures and epilepsy.** In: Siegel G. Agranoff B., Alberts R., Fisher S. y Uhler M (Editores) **Basic**

- Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.** Lippincott-Raven. EUA. pp 311-332.
80. Morimoto AK. y Goddard GV. 1986. **Kindling induced changes in EEG recorded during stimulation from the site of stimulation: collapse of GABA-mediated inhibition and onset of rhythmic synchronous burst.** Exp Neurol. 94: 571-584.
  81. Morriset RA. y Swartzewekder HS. 1993. **Attenuation of hippocampal long-term potentiation by ethanol: a patch-clamp analysis of glutamatergic and GABAergic mechanisms.** J Neurosci. 13:2264-2272.
  82. Nevo I. y Hamon M. 1995. **Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism.** Neurochem Int. 26: 305-336.
  83. Nicholls UG. 1989. **Release of glutamate, aspartate and  $\gamma$ -aminobutyric acid from isolated nerve terminals.** J Neurochem. 52: 331-338.
  84. Olsen RW. y DeLorey TM. 1999. **GABA and Glycine.** In: Siegel G.J., Agranoff BW., Fisher SK., Alberts RW. y Uhler MD (Editores). **Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.** Lippincott-Raven. EUA. 335-346.
  85. Ortiz A., Griffithes PJ y Littleton JM. 1974. **A comparison of the effects of chronic administration and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence.** J Pharma Pharmacol. 26: 249-260.
  86. Paz C., Gutiérrez-Baeza F. y Bazán, PB. 1991. **Transection of the superior cerebellar peduncle interferes with the onset and duration of generalized seizures induced by amygdaloid kindling.** Brain Res. 558:90-92.
  87. Palencia G., Teixeira F., Ortiz A., Pérez R. Ríos C. y Sotelo J. 1994. **Detrimental effects of malnutrition on the damage induced by alcoholism: A study of animal models that simulate chronic alcoholism and malnutrition of large human groups.** J Stud Alcohol 55: 113-120.
  88. Peña F. y Tapia R. 2000. **Seizures and neurodegeneration induced by 4-aminopyridine in rat hippocampus in vivo: a role of glutamate and GABA-mediated neurotransmission and ion channels.** Neuroscience. 101: 547-561.

89. Pinel JP., Colborne B., Sigalet, JP. y Renfrey G. 1983. **Learned tolerance to the anticonvulsant effects of ethanol in rats.** Pharmacol Biochem Behav. 18:507-510.
90. Pinel JP y Puttaswamaiah S. 1985. **Tolerance to alcohol's anticonvulsant effect is not under Pavlovian control.** Pharmacol Biochem Behav. 23: 959-964.
91. Petrie J., Sapp DW., Tyndale RF., Kang MP., Fanselow M., y Olsen RW. 2001. **Altered GABA<sub>A</sub> receptor subunit and slice variant expression in rats treated with chronic ethanol.** Alcohol Clin Exp Res. 25(6) 819-828.
92. Porter R. 1998. **Epilepsy and seizures.** En: Porter J., Mattson R., Cramer J., Diamond I (Editores). Alcohol and seizures. F.A. Davis Company. E.U.A. pp 3-11.
93. Racine RJ. 1972. **Modification of seizure activity by electrical stimulation II: motor seizure.** Electroencephal Clin Neurophysiol. 32: 281-294.
94. Racine R., Livingston K. y Joaquin A. 1975. **Effects of procaine hydrochloride, diazepam and diphenylhydantoin on seizure development in cortical and subcortical structures in rats.** Electroencephal Clin Neurophysiol. 38: 355-365.
95. Racine RJ., Milgram NW. y Hafner S. 1983. **Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain.** Brain Res. 260: 217-231.
96. Racine RJ, Burnham VM, Gilbert M and Kairiss EW. 1986. **Kindling mechanisms: I. Electrophysiological studies.** En Wada, JA (Editor). Kindling 3. New York: Raven Press, p 263-282.
97. Rintala J Jaatien P., Parkkila S., Sarviharju M., Kiianamaa K. Hervonen A., Niemela O. 2000. **Evidence of acetaldehyde-protein adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol.** Alcohol Alcoholism. 35: 458-463.
98. Rogawski MA. 1992. **The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy.** A status report drugs. 44:279-292.
99. Rubio-Donnadieu F. 1997. **Aspectos generales y clasificación de la epilepsia.** En Feria Velasco A., Martínez de Muñoz D. y Rubio-Donnadieu F (Editores). **Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales.** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México D.F. Págs. 1-22.

100. Salazar P. y Tapia R. 2001. **Seizures induced by intercerebral administration of piridoxal-5-phosphate: effect of GABAergic drugs and glutamate receptor antagonist.** *Neuropharmacol.* 41: 546-553.
101. Samson HH. y Harris RA. 1992. **Neurobiology of alcohol abuse.** *Trends in Pharmacol Sci.* 13: 206-211.
102. Sand T., Brathen G., Michler R., Brodtkorb E., Helde G., Bovim G. 2002. **Clinical utility of EEG in alcohol-related seizures.** *Acta Neurol Scand* 105: 18-24
103. Shin C., Pedersen HB. y McNamara JO. 1985.  **$\gamma$ -aminobutyric acid and benzodiazepine receptors in the kindling model of epilepsy: a quantitative radiohistochemical study.** *J Neurosci.* 5: 2696-2701.
104. Smith BR., Aragon CM y Amit Z. 1997. **Catalase and the production of brain acetaldehyde: a possible mediator of the psychopharmacological effects of ethanol.** *Addic Biol.* 2: 277-289.
105. Smothers CT., Mrotek JJ. Y Lovinger DM. 1997. **Chronic ethanol exposure leads to a selective enhancement of N-metil-D-aspartate receptor function in cultured hippocampal neurons.** *J Pharmacy Exp Ther.* 283: 1214-1222.
106. Sudak PD., Schwartz RD., Skolnick P. y Steven PM. 1986. **Ethanol stimulates  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes.** *Proc Natl Acad Sci. USA.* 83: 4071-4075.
107. Sutherland MJ., Tait H. y Eadie MJ. 1982. **Epilepsias; diagnóstico y tratamiento.** *El Manual Moderno.* México D.F. 164 pp.
108. Tabakoff B. y Hoffman P.L. 1987. **Biochemical pharmacology of alcohol. Psychopharmacology.** Meltzer HY. de Raven Press. EUA. 1521-1526 pp.
109. Tabakoff B y Hoffman PL. 1996. **Alcohol adiction: an enigma among us.** *Neuron.* 16: 909-912.
110. Tapia R . 1983. **El ácido  $\gamma$ -aminobutírico.** En: Pasantes H y Aréchiga H (Editores). **Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas.** UNAM, México D.F. 57-70 pp.

111. Tapia R. 1991. **Alteraciones neuroquímicas asociadas a las epilepsias**. En: **Epilepsia experimental**. Otero-Siliceo E.y Bralilowsky S (Editores). Series en neurología, Academia Mexicana de Neurología, No. 2 . 37-45 pp.
112. Tapia R y Massieu. 1997. **Neuroquímica de los procesos epilépticos: sinapsis inhibitorias y excitatorias**. En: Feria, VA, Martínez, MD and Rubio, DF (Editores) **Epilepsia. Aspectos neurológicos, médicos y sociales**. México: INNN-UNAM, 85-97 pp.
113. Virmani M., Majchowics E., Swenberg CE., Gangola P. y Pant H. 1985. **Alteration in calcium-binding activity in synaptosomal membranes from rat brains in association with physical dependence upon ethanol**. Brain Res. 359: 371-374.
114. Walker EA. 1983. **The past four decades-Experimental epilepsy**. En Ward AA., Kiffin PJ. y Purpura PD (Editores). **Epilepsy**. Raven Press. E.U.A. 1-17 pp.
115. Warner M. y Gustafsson J. 1994. **Effect of ethanol on cytochrome P450 in the rat brain**. Proc. Natl. Acad. Sci. 91:1019-1023.
116. Ward RJ., Colantuoni C., Dehchour A., Quertemont E. And De Witte P. 1997. **Acetaldehyde-induced changes in the monoamines and aminoacid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens**. Neuropharmacol. 36:225-232.
117. Wescott JY., Weiner H., Shultz J. and Myers R. 1980. **In vivo acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol**. Biochem. Pharmacol. 29:411-417.
118. Windholz M (Editor). 1983. **Merck index**. 10th de. Rathway: Merck and Co. Inc.
119. Zimankin SM., Liopo AV. y Dietrich RA. 1998. **Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain**. Alcohol Clin Exp Res. 22: 1623-1627.
120. Zimatkin SM., Liopo AV. and Deitrich RA. 1999. **Oxidation of ehanol to acetaldehyde in brain and the possible behavioral consequences**. Adv Exp Med Biol. 463: 231-236.