



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIOS VAGO
SOBRE LA ACTIVIDAD EPILEPTIFORME INDUCIDA POR
PENICILINA EN LA AMÍGDALA DEL LÓBULO TEMPORAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A
GERMÁN VEGA FLORES

DIRECTOR:
DR. CESAR CASASOLA CASTRO

MÉXICO D.F.

2006



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 es iniciada bajo la dirección del Dr. Augusto Fernández Guardiola, en el laboratorio de Neurofisiología II, del *Instituto Nacional de Psiquiatría (SSA)*, en donde fue realizado el trabajo experimental y las revisiones iniciales. Debido a su sensible deceso, el presente trabajo fue concluido bajo la dirección del Dr. César Casasola Castro.

Trabajo apoyado parcialmente por la D.G.A.P.A. de la UNAM. Proyecto # IN231999 .

También se contó con el apoyo parcial del Sistema Nacional de Investigadores del CONACyT.

AGRADECIMIENTOS

No se puede dar por terminado algo si no se voltea alrededor para mirar la historia que seguimos, a los que nos acompañaron y acompañan, a los que participan con y sin intención, dos o tres amigos, tres o cuatro amigas .

Definitivamente a los compañeros, amigos, a mi vecina de escritorio y doctores de la división de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría, caverna durante siete años, sin cuya singularidad hubiera sido como cuesta arriba esta brecha.

Dra. Esther García Castells, quien me indujo en este mundo.

Al Doctor Augusto Fernández Guardiola

INDICE

Resumen 1

Antecedentes

Epilepsia	
Historia.....	3
Definición.....	4
Clasificación de las crisis epilépticas....	5
Clasificación de los tipos de epilepsia....	7
Electrofisiología y epilepsia.....	9
Espiga epileptiforme.....	10
Foco epiléptico.....	11
Modelos experimentales de epilepsia.....	14
Eléctricos.....	14
Genéticos.....	15
Químicos.....	15
El modelo penicilínico.....	16
Generalidades.....	17
Características.....	19
Tratamiento de la epilepsia.....	20
Farmacológico.....	20
Quirúrgico.....	22
Estimulación eléctrica del nervio vago....	24
El décimo par craneal o nervio vago	
Descripción.....	26
Eferentes medulares.....	27
Aferentes medulares.....	28
Amígdala del lóbulo temporal	
Generalidades.....	34
Conexiones aferentes y eferentes.....	36
Entradas sensoriales.....	36
Entradas polimodales.....	38
Conexiones eferentes.....	39
Conexiones intra-amigdalinas.....	40
El núcleo central amigdalino	
Generalidades.....	41
Proyecciones sensoriales y	
polimodales.....	42
Conexiones del núcleo central.....	42
Tálamo	
Generalidades.....	43
Núcleo geniculado dorsolateral.....	45
Tálamo y epilepsia.....	46

Estimulación del nervio vago y epilepsia.....	47
Posibles mecanismos de acción de la ENV...	48
Otros efectos reportados por ENV.....	49
Justificación del problema.....	51
Objetivos	51
VARIABLES.....	54
Método	
Sujetos.....	54
Instrumentos y materiales	
Material.....	54
Aparatos.....	55
Sustancias.....	55
Procedimiento	
Preparación quirúrgica.....	56
Procedimiento experimental.....	57
Análisis de datos.....	61
Resultados.....	63
Discusión.....	76
Conclusiones.....	90
Limitaciones.....	92
Referencias.....	93

ABREVIACIONES

Am	Amígdala del lóbulo temporal
AP	Área Postrema
BN	Núcleo Bed de la estría terminalis

CxPf	Corteza prefrontal
DDP	Desplazamiento despolarizante paroxístico
EEG	Electroencefalograma
ENV	Estimulación eléctrica del nervio vago
ENVs	Estimulaciones eléctricas del nervio vago
FC	Frecuencia Cardíaca
FR	Frecuencia Respiratoria
Frt	Formación Reticular
GABA	Ácido -aminobutírico
KFN	Núcleo Kölliker-Fuse
LC	Locus Ceruleus
NAMB	Núcleo Ambiguo
Ngdl	Núcleo Geniculado Dorsolateral
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMDV	Núcleo Motor Dorsal del Vago
NPB	Núcleo Parabraquial
NTS	Núcleo del Tracto Solitario
NTE	Núcleo Trigeminal Espinal
NV	Nervio Vago
PAG	Materia Gris Periacueductal
ppm	Pulsos por minuto
RMN	Núcleo Rafé Magno
SN	Sustancia Nigra
SNC	Sistema Nervioso Central

RESUMEN

Antecedentes. La epilepsia es una alteración del Sistema Nervioso Central caracterizada por actividad eléctrica sincrónica anormal en el cerebro, su tratamiento es difícil, complejo y frecuentemente de altos costos. El tratamiento de la epilepsia es principalmente farmacológico pero no siempre es efectivo. Como un tratamiento alternativo se aplica actualmente la estimulación *Eléctrica del Nervio Vago* (ENV). Existe amplia literatura acerca de la efectividad de la ENV en diferentes partes del proceso epiléptico, sin embargo, ninguno de estos reportes se enfoca en un modelo experimental de epilepsia del lóbulo temporal con actividad epileptiforme totalmente propagada en todo el cerebro, no obstante, que se trata de la epilepsia más frecuente en el ser humano. Además, los mecanismos por los cuales la ENV ejerce su efecto se encuentran aún indefinidos. EL **objetivo** del presente trabajo es evaluar el efecto de la ENV sobre la actividad epileptiforme iniciada con un foco penicilínico en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo propagado a todo el cerebro.

Método. Mediante el registro poligráfico de la actividad eléctrica cerebral, se evaluó la frecuencia, el voltaje y la propagación de las *espigas epileptiformes* provocadas con la microinyección de penicilina G sódica en el núcleo central de la amígdala del lóbulo temporal. También se evaluaron la frecuencia cardíaca y respiratoria. Se utilizaron tres grupos independientes de ratas Wistar inmovilizadas con etil carbamato. Los grupos recibieron 250 UI de penicilina diluida en 1 l de solución fisiológica de cloruro de sodio al 0.9%. Se registró la actividad eléctrica cerebral de ambas cortezas prefrontales, núcleo geniculado dorsolateral derecho y núcleo central de la amígdala izquierda inicialmente por 60 minutos, al cabo de este tiempo se inició, ya sea con la falsa-ENV del *Grupo Sham* (N=6), o con la ENV real del *Grupo Experimental* (N=8), un grupo más, *Grupo Control* (N=7), tuvo el nervio

vago intacto. Los parámetros de ENV fueron 0.5 ms de duración del pulso, 30 Hz, y 30 s de largo del tren. Se aplicaron 20 ENV al Grupo Experimental cada 5 min. El voltaje varió en cada rata: éste fue subumbral, determinado mediante variaciones transitorias en la frecuencia cardiaca y/o respiratoria, se registró durante dos horas más, en total 180 minutos.

Resultados. La frecuencia, el voltaje y la propagación de las espigas epileptiformes así como la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En el Grupo Experimental sí se encontró una reducción del número de espigas epileptiformes del 13.03 % estadísticamente significativa ($p < 0.05$) únicamente en presencia de la ENV. La frecuencia de espigas regresaba al valor previo a cada ENV al finalizar ésta. Este cambio se presentó consistentemente durante cada una de las veinte ocasiones que se aplicó la ENV en el Grupo Experimental. Otros indicadores como el voltaje y el tipo de propagación de las espigas epileptiformes, así como la frecuencia cardiaca o respiratoria, no mostraron cambios significativos dentro de este grupo.

Conclusiones. La ENV no tuvo efecto duradero sobre la frecuencia de espigas a lo largo de las dos horas de registro, probablemente esto se deba a que su aplicación se hizo en un sistema totalmente hipersincronizado por la epilepsia. La ENV no alcanzó los sistemas inhibitorios o reguladores necesarios para dificultar los procesos de propagación de la actividad epileptiforme, por lo tanto, no afectó la frecuencia, ni la amplitud, ni la propagación de las espigas epileptiformes. El tratamiento con ENV afectó la frecuencia de las espigas, reduciéndola significativamente, sólo en el justo momento en que se aplicaba cada ENV. No se observaron efectos más allá del cese de cada ENV, por lo tanto, no se observó un efecto temporal del tratamiento.

ANTECEDENTES

EPILEPSIA

Historia

La epilepsia es una de las alteraciones del sistema nervioso con mayor registro histórico. En América desde las culturas precolombinas, particularmente en la cultura azteca en México y la inca en América del sur, se cuenta con alusiones a este mal, así como de sus prácticas curativas (Elferink, 1999). También en México, Martín de la Cruz, en 1552, ya menciona a la epilepsia y en especial su tratamiento. En otras culturas, se hace referencia de pacientes epilépticos en el código de Hammurabi, en la antigua Grecia se le conoció como la llamada "*enfermedad sagrada*", la cual poseía características súbitas e inesperadas por lo que se pensó era obra de espíritus o que los dioses o demonios poseían el cuerpo del enfermo (Elferink, 1999). Hipócrates, padre de la Medicina, escribió sobre la "*enfermedad sagrada*". Cuatro siglos antes de nuestra era, dijo que no era más sagrada que cualquier otra y que tenía su asiento en el cerebro. En Roma se le llamó la "*enfermedad comicial*", pues el hecho de que alguno de los asistentes presentara una crisis con convulsiones era una señal para suspender las elecciones o comicios. Hubo entonces, epilépticos tan célebres como Alejandro Magno y Julio César (Rubio-Donnadieu, 1998).

En Europa ya en el s. XIX, en 1802, Heberden describió algunas diferencias entre las características clínicas del niño y el adulto. En 1815 Jean Etienne Dominique Esquirol acuñó los términos *grand mal* y *petit mal* (actualmente en desuso). En el siglo XIX Hughlings Jackson publicó gran cantidad de trabajos en los que describió con meticulosidad la llamada epilepsia jacksoniana. Él describió que las crisis epilépticas no implican necesariamente una pérdida de consciencia, sino que podían asociarse a síntomas focales (Steriade, 2003). Este fue uno de los primeros datos que sentarían después las bases de lo que se conoce hoy como crisis

parciales (Westbrook, 2001). Fue también durante el siglo XIX que se postuló que las convulsiones eran causadas por descargas ocasionales, repentinas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris y que una crisis convulsiva generalizada se presenta cuando el tejido cerebral normal se ve invadido por actividad convulsiva iniciada en un foco anormal.

Con el desarrollo del electroencefalograma (EEG), en los 30s, se inició el registro de la actividad eléctrica sobre la piel del cuero cabelludo del ser humano que sufría epilepsia. Así se demostró que las diversas formas de este mal eran en realidad anormalidades de la actividad neuronal (Núñez-Orozco, 2004; Rubio-Donnadieu, 1998). Actualmente se reporta una prevalencia de 3.6 por mil habitantes. Se señala que no hay mucha diferencia en poblaciones de la ciudad o del campo. En la Ciudad de México se hizo un estudio epidemiológico en la población escolar de la delegación Tlalpan, encontrándose una prevalencia de 18 por cada mil habitantes a mediados de los años 80s. La estimación es que entre el 1 y el 2% de la población mundial padece epilepsia, presentándose una mayor frecuencia en países en vías de desarrollo. Estadísticamente la epilepsia se presenta: 76.8% de las veces antes de la adolescencia, 16.3% en el adulto joven, 5.2% a los adultos y 1.7% en ancianos a nivel mundial (Rubio-Donnadieu, 1998).

Definición

La complejidad de la epilepsia y la cantidad de manifestaciones conductuales y fisiológica que posee han dificultado su estudio. Desde civilizaciones antiguas se tiene registro de crisis epilépticas. La palabra epilepsia viene del griego *epilambanein* que significa ser sobrecogido bruscamente, por alusión clara a las crisis en donde el sujeto presenta crisis generalizadas con estremecimiento y sacudidas violentas generalizadas en todo su cuerpo, o crisis convulsivas, sin embargo esta es sólo una de las manifestación de tipo epiléptico que se conocen. En 1973 La *Liga Internacional Contra La Epilepsia* y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron la definición formal de epilepsia: *afección*

crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas (Solís y Arauz-Contreras, 1998). Una definición en términos fisiológicos, no oficial, ampliamente aceptada, describe a la epilepsia como una alteración del Sistema Nervioso Central (SNC) caracterizada por la interacción de redes neuronales con disparos de potenciales de acción anormalmente sincronizados (Rubio-Donnadieu, 1998; Solís, y Arauz-Contreras, 1998; Steriade, 2003; Westbrook, 2001).

Con la ayuda de técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral, la epilepsia se define en términos electrofisiológicos, como una alteración paroxística del SNC, recurrente y autosostenida, caracterizada por la interacción de redes neuronales con disparos excesivos de potenciales de acción anormalmente sincronizados, (Avoli, 1996; Rubio-Donnadieu, 1991) cuyas manifestaciones clínicas y eléctricas varían en función del tipo de circuitos implicados, del patrón de propagación y del grado de sincronización (Gloor et al., 1977; Steriade, 2003).

Clasificación de las Crisis epilépticas

Poco después en 1981, *la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia*, define una clasificación para las crisis dividiéndolas en cuatro rubros principales, a continuación se describen dos (**Tabla 1**). *I Crisis Parciales (Focales Locales):* estas crisis pueden o no tener manifestaciones observables o pueden (o no) pasar de un estado focal a un estado generalizado, estas posibles combinaciones, si no afectan la consciencia, reciben el nombre de *Crisis Focal Simple*, pero, si afecta la consciencia se llama *Crisis Focal Compleja*, cabe aclarar que se llaman Focales por tener un lugar "específico" de inicio en el cerebro. *II Crisis Generalizadas (Convulsivas o No Convulsivas):* estas crisis siempre tiene un correlato conductual observable; todas afectan la consciencia del paciente epiléptico (Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy, 1981).

Tabla 1

Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas

I. CRISIS FOCALES

A. Crisis focales simples

1 De semiología motora

- Sin marcha
- Con marcha
- Versivas
- Posturales
- Fonatorias

2 De semiología sensitiva

- Somatosensorial
- Visuales
- Auditiva
- Gustativa
- Olfatoria
- Vertiginosa

3 De semiología autonómica

4 De semiología psíquica

- Disfásicas
- Dismnésicas
- Cognitivas
- Del estado de ánimo
- Ilusiones
- Alucinaciones

B. Crisis focales complejas

1 Focales simples, seguidas de pérdida de la consciencia

2 Pérdida de la consciencia al inicio

3 una de las dos anteriores con automatismos

C. Crisis focales secundariamente generalizadas

1 A pasa a generalizada

2 B pasa a generalizada

3 A pasa a B y luego a generalizada

II. CRISIS GENERALIZADAS

1 Ausencias

2 Mioclonias

3 Tónicas

4 Clónicas

5 Tónico-clónicas

6 Atónicas

III. CRISIS NO CLASIFICADAS

IV. ADDENDUM

1 Crisis fortuitas

2 Crisis cíclicas

3 Crisis provocadas por estímulos no sensoriales

4 Crisis reflejas

5 Estado epiléptico

Traducción de: Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy, 1981. en Rubio-Donnadieu, 1998.

Clasificación de los Tipos de Epilepsia

Los tipos de epilepsia se agrupan en la *Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos* (Commission on Classification and Terminology, International League Against Epilepsy, 1981). El propósito de esta clasificación es complementar a la *Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas*. La terminología diaria en la práctica clínica se refiere a síndromes o a entidades, por lo cual se hizo necesario clasificar de esta manera a las epilepsias (**Tabla 2**).

Un síndrome epiléptico incluye el o los tipos de crisis, la causa, localización anatómica, factores precipitantes, edad de presentación, severidad, cronicidad, relación con el ciclo del sueño y a veces pronóstico. En esta clasificación se utiliza la división en dos clases principales: las epilepsias con *crisis parciales* y las epilepsias con *crisis generalizadas*, pero se separan las de causa conocida (sintomáticas) de las idiopáticas (trastornos no precedidos u ocasionados por otros) y de las criptogénicas (se presume que sean sintomáticas, pero la causa no se puede evidenciar) (**Tabla 2**).

Las crisis parciales complejas representan el mayor porcentaje de epilepsias y frecuentemente incapacitan al paciente por perder la conciencia. Son con frecuencia medicamente intratables, muchas veces parecen provenir de una anomalía intrínseca del lóbulo temporal. La resección de estructuras mesiales incluyendo el hipocampo y amígdala, eliminan las crisis hasta en el 80% de los casos (Spencer, 1982 y Walczak, 1990 en Shin y McNamara, 1994). Estudios postmortem en estos pacientes, y otros con epilepsia del lóbulo temporal, han evidenciado una marcada pérdida de neuronas del hipocampo acompañada de gliosis (Margerison, 1966 y Bruton, 1988 en Shin y McNamara, 1994).

Tabla 2

Clasificación de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos		
1. Epilepsias y síndromes relacionados a una localización	Idiopáticos <ul style="list-style-type: none"> -Epilepsia benigna de la niñez con punta contratemporal. -Epilepsia de la niñez con paroxismos occipitales. -Epilepsia primaria de la lectura. 	
	Sintomáticos <ul style="list-style-type: none"> -Epilepsia parcial crónica progresiva (Sx de Kojewnikow) -Síndromes con crisis precipitadas por formas específicas de activación. -Epilepsias del lóbulo temporal. -Epilepsias del lóbulo frontal. -Epilepsias del lóbulo parietal. -Epilepsias del lóbulo occipital. 	
	Criptogénicos	
2. Epilepsias y síndromes generalizados	Idiopáticos <ul style="list-style-type: none"> -Convulsiones familiares neonatales benignas. -Convulsiones neonatales benignas. -Epilepsia mioclónica benigna de la infancia. -Ausencias de la niñez (picnolepsia). -Ausencias Juveniles. -Epilepsia mioclónica juvenil ("petit mal" impulsivo) -Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas del despertar. -Epilepsias con crisis precipitadas por modos de activación específicos. 	
	Criptogénicos o sintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> -Síndrome de West. -Síndrome de Lennox-Gestaut. -Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas (Sx de Doose) -Epilepsia con ausencias mioclónicas.
	Sintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> -Encefalopatía mioclónica temprana Causa no específica -Encefalopatía epiléptica infantil temprana con brotes de supresión (Sx de Otahara).
		Síndromes específicos
3. Epilepsias y síndromes que no se determinan si son localizados o generalizados	Con crisis generalizadas y focales <ul style="list-style-type: none"> -Crisis neonatales. -Epilepsia mioclónica severa de la infancia. -Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de onda lenta. -Afasia epiléptica adquirida (Sx de Landau-Kleffner) 	
	Sin datos inequívocos generalizados o focales	
4. Síndromes especiales	Crisis relacionadas a situaciones	
	Convulsiones febriles	
	Crisis aisladas o estado epiléptico aislado.	
	Crisis que solo ocurren durante un evento metabólico o tóxico	

ELECTROFISIOLOGÍA Y EPILEPSIA

La actividad eléctrica de los circuitos neuronales se puede registrar por medio del EEG. El primer registro fue realizado en 1935 por Hans Berger. Desde esa fecha, el EEG se convirtió en una técnica de mucha utilidad para evaluar el funcionamiento cerebral. El EEG funciona registrando las diferencias de potencial (de las cargas eléctricas) que se producen entre dos electrodos (Westbrook, 2001). Dado que las manifestaciones de la epilepsia son consecuencia de la producción de descargas eléctricas anormales, el uso del EEG en la actualidad es de mucha utilidad como método de diagnóstico e investigación.

Las neuronas son células excitables y las crisis epilépticas son el resultado directo o indirecto del incremento en la excitabilidad neuronal (Westbrook, 2001). Se pueden hacer registros con electrodos intracelulares que registran la actividad eléctrica de neuronas individuales o con electrodos extracelulares que detectan potenciales de acción en neuronas próximas. El registro extracelular puede detectar también la actividad sincronizada de grandes cantidades de células, estas señales reciben el nombre de **potenciales de campo**. El EEG representa un conjunto de potenciales de campo registrados por múltiples electrodos. Cuando se gráfica la actividad EEG con velocidades bajas de entre 2.5 y 10 mm por segundo, los potenciales de campo aparecen como oscilaciones eléctricas de amplio voltaje denominadas **puntas o espigas**, debido a que sobresalen de toda la actividad eléctrica de "fondo" o "basal". (Rubio-Donnadieu, 1998; Solís y Arauz-Contreras, 1998). La actividad eléctrica del EEG es una medida atenuada del flujo de corriente extracelular debido a la suma de la actividad de muchas neuronas, sin embargo, no todas las células contribuyen de igual manera al EEG. El EEG de superficie refleja predominantemente la actividad de las neuronas corticales próximas al electrodo, así que, estructuras profundas como el tálamo o la amígdala del lóbulo temporal, no son fácilmente registradas con únicamente el EEG de superficie (Núñez-Orozco, 2004).

Cuando se quiere registrar la actividad eléctrica de estructuras subcorticales, se colocan microelectrodos directamente en la zona de interés. Por medio de técnicas estereotáxicas, es posible ubicar lugares precisos en la profundidad del cerebro de varias especies (Paxinos y Watson, 1998), para así registrar la actividad eléctrica y analizar los indicadores electrofisiológicos de actividad epiléptica o epileptiformes. A continuación se describen algunos de estos componentes.

Espiga Epileptiforme

Con el uso de técnicas electrofisiológicas se han definido los eventos relacionados a la epilepsia. En el campo de la clínica se han descrito diversos patrones relacionados al tipo de crisis y al tipo de epilepsia, por ejemplo los complejos onda espiga en las epilepsias de ausencia, las referidas como ondas agudas repetitivas generalizadas transitorias, ondas agudas repetitivas focales transitorias (Solís y Arauz-Contreras, 1998).

El concepto de "espiga", que es una onda en forma de aguja, rápida y de amplio voltaje, proviene de las observaciones en el EEG de los pacientes (Fernandez-Guardiola, 1986; Solís y Arauz-Contreras, 1998; Steriade, 2003). Esta *espiga* es frecuentemente asintomática porque no conlleva cambios perceptibles en la conducta del sujeto. Sin embargo, durante una crisis, la *espiga* presenta una amplia frecuencia y provoca diversos cambios conductuales. La mayor parte de las ocasiones, la espiga, es generada en el llamado *foco epiléptico* (definido adelante). En otras ocasiones, los sistemas conectados o relacionados directamente con el *foco epiléptico* son los que generan la actividad sincrónica anormal o epileptiforme (Fernandez-Guardiola, 1986). Es entonces cuando la espiga recibe el nombre de **espiga epileptiforme** ya que está relacionada directamente con eventos epilépticos aunque no necesariamente implica siempre algún tipo de crisis, en tanto que si la actividad epiléptica sí provoca crisis y la espiga es analizada dentro de la crisis, recibe el nombre de *espiga ictal*, dado esto, cada crisis es un evento *ictal* y la espiga que se presenta entre eventos *ictales* (o entre

crisis) se denomina *espiga interictal*. Derivado de experimentos de epilepsia focal en vivo se ha postulado que las espigas representan un marcador electrofisiológico de un área hiperexcitable y surgen en o cerca de una zona con alto potencial epileptogénico (Dichter y Ayala, 1987).

Foco Epiléptico

A pesar de clasificarse en varios tipos de crisis y varios tipos de epilepsias (**Tablas 1 y 2**) la epilepsia tiene dos patrones electrofisiológicos diferentes característicos:

La Crisis parcial

La Crisis generalizada (primaria)

Estas dos manifestaciones tiene sustratos fisiológicos diferentes (Westbrook, 2001). La característica que define a las crisis parciales (y secundariamente generalizadas) es que la actividad eléctrica anormal, manifestada mediante **espigas epileptiformes**, se origina en un "foco epileptógeno" o "foco epiléptico". El foco epiléptico es un conjunto delimitado de neuronas que da inicio a una actividad anormal y sincrónica (epileptiforme) resultado de la hiperexcitabilidad previa del tejido nervioso. La hiperexcitabilidad puede ser consecuencia de diferentes factores, por ejemplo, de alteraciones de las propiedades celulares o de las conexiones sinápticas a causa de una cicatriz local, un coágulo de sangre, un tumor, etcétera (Westbrook, 2001). En condiciones experimentales y controladas el foco epiléptico puede generarse con diversos métodos, (los cuales serán descritos más adelante) que reciben el nombre de *Modelos Experimentales de Epilepsia*.

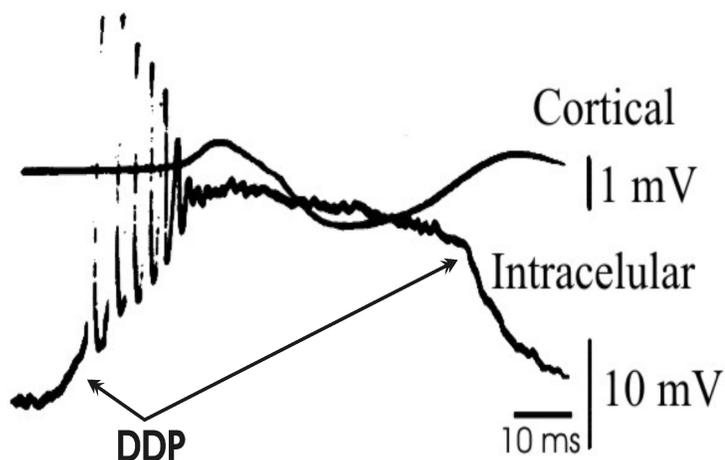
Cuando se habla de una epilepsia con crisis parciales, la localización de la espiga interictal ayuda siempre a ubicar la región cerebral en la cual se originan las crisis, esta zona, que como ya se ha mencionado, se llama *foco epiléptico*, es el sitio del cual parte la propagación de la actividad eléctrica sincrónica anormal, que puede o no transmitirse a todo el SNC (Solís y Arauz-

Contreras, 1998; Consalvo et al., 2001). La propagación de un foco epiléptico se evalúa mediante la presencia o ausencia de espigas en los diferentes sitios cerebrales, por ejemplo, un foco en la corteza motora primaria puede inicialmente causar movimientos de un dedo que subsecuentemente puede propagarse a toda la extremidad y finalmente provocar sacudidas (crisis parcial simple), mientras que un foco en el sistema límbico puede provocar conductas raras o una alteración de la consciencia hasta propagarse y llegar a ser una crisis tónico clónica (crisis parcial compleja, secundariamente generalizada). De esta manera se puede evaluar la propagación clínicamente (Westbrook, 2001). Electrofisiológicamente la espiga epileptiforme es el indicador más eficaz para poder ubicar espacialmente un foco, así como para analizar su propagación y difusión por el SNC, su frecuencia y voltaje también se asocia con la severidad de la epilepsia (Dichter y Ayala, 1987).

En el foco epileptógeno, cada neurona posee una respuesta eléctrica estereotipada y sincronizada del potencial de reposo de la célula denominada *desviación despolarizante paroxística* (DDP) que consiste en una despolarización sostenida, de aproximadamente 20-40 mV (registro intracelular) con larga duración de 50-200ms (Solís y Arauz-Contreras, 1998; Wong et al., 1984 en Westbrook, 2001), que desencadena una salva de potenciales de acción en la cúspide del DDP y va seguido de un postpotencial hiperpolarizante (**figura 1**).

Figura 1

Registro intracelular de una neurona en el foco epiléptico por aplicación local de penicilina que muestra una despolarización típica paroxística. El trazo superior corresponde al registro de superficie cortical. [Tomado y modificado de Solís y Arauz-Contreras, 1998 p 77. (Cortesía de Exp Neurol, 9: 286-304, 1964)]



El cambio despolarizante está configurado por las propiedades intrínsecas de la membrana neuronal (canales de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje) y las aferencias sinápticas procedentes de neuronas glutamatérgicas o GABAérgicas. La fase de despolarización se debe fundamentalmente a la activación de canales excitadores mediados por glutamato como los receptores AMPA y NMDA, así como canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. El receptor de NMDA es especialmente apto para facilitar la excitabilidad, ya que su participación en el proceso aumenta debido a la despolarización de la membrana, lo que permite una corriente entrante de Ca^{2+} a la neurona (Westbrook, 2001).

El postpotencial hiperpolarizante limita la duración del DDP; su desaparición gradual es el factor más importante en el inicio de una crisis epiléptica clínica (Dichter y Ayala, 1987). Este postpotencial hiperpolarizante se genera fundamentalmente por canales de K^+ dependientes de calcio y del voltaje, así como por conductancias de cloro y de potasio mediadas por GABA. La entrada de Ca^{2+} a través de canales de K^+ dependientes del voltaje y los canales NMDA activan a canales dependientes de calcio, en especial los canales de K^+ dependientes de calcio (Westbrook, 2001; Purpura et al., 1972). Esta secuencia alternativa de despolarización e hiperpolarización es impulsada por la actividad sináptica que llega, este cambio también implica canales tipo NMDA, lo cual es factor importante durante la propagación de la actividad anormal (Dichter y Ayala, 1987). Dado lo anterior se deduce que muchas sustancias convulsivas actúen facilitando la excitación o bloqueando la inhibición de los neurotransmisores. Por el contrario, los fármacos que bloquean la excitación o facilitan la inhibición son anticonvulsivos eficaces (Goodman y Gilman, 1996; Purpura et al, 1972; Westbrook, 2001).

Existen dos características principales a nivel intracelular durante los eventos epilépticos, A) las células del foco epiléptico producen *DDPs* que determinan la descarga o generación de trenes de potenciales de acción. Estas son células intrínsecamente anormales, es decir, son células epilépticas; B) la actividad anormal del *foco*

epiléptico se propaga reclutando otras neuronas, esta característica hace que se mantenga una actividad convulsiva auto-sostenida cuando ya no es necesaria la presencia del foco epiléptico para que se registren crisis o espigas (Dichter y Ayala, 1987; Solís y Arauz-Contreras, 1998).

MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA

La limitación natural que existe para poder estudiar la epilepsia directamente en pacientes, creó la necesidad de desarrollar *modelos experimentales de epilepsia* en animales de laboratorio, que semejen las características clínicas lo más fielmente posible (Purpura et al., 1972; Solís y Arauz-Contreras, 1998). En tanto la práctica clínica de la epilepsia se lleva a cabo desde hace más de 2500 años, los modelos experimentales de epilepsia tienen aproximadamente 150 años (Fernandez-Guardiola, 1992), no obstante, esto no ha sido un obstáculo para que actualmente una parte importante de los conocimientos sobre la fisiopatología de la epilepsia provengan de los estudios en modelos de crisis parciales (Woodbury, 1980). Para desarrollar un *modelo experimental de epilepsia* generalmente se eligen mamíferos que presenten manifestaciones eléctricas y conductuales similares a la epilepsia humana como lo son el gato, la rata y el ratón principalmente, a los cuales se les provoca la epilepsia. Existen diversos métodos estandarizados para provocar epilepsia, estos son eléctricos, genéticos y químicos principalmente (Purpura et al., 1972; Solís y Arauz-Contreras, 1998).

Eléctricos

Entre los eléctricos encontramos al *Kindling* (Gooddard et al., 1969) y los electroshocks (Swinyard, 1972) como los modelos más utilizados actualmente. El *Kindling* produce crisis focales secundariamente generalizadas por medio de una estimulación breve de un segundo de duración y de baja intensidad que provoca una crisis inicialmente de tipo parcial, con la aplicación de estímulos subsecuentes va desarrollandose hasta una crisis parcial

secundariamente generalizada con manifestaciones conductuales tónico clónicas. En tanto los electroshocks son estímulos de muy alta intensidad que provocan crisis generalizada desde la primer aplicación. En tanto el kindling es una opción para un análisis detallado del proceso de instalación o evolución de un foco epiléptico. Los electroshocks se usan más para el análisis conductual y eléctrico durante una crisis generalizada.

Genéticos

Los modelos genéticos, actualmente de los más empleados para el estudio neurofisiológico, se desarrollaron con base en la selección de ratas u otras especies provenientes de cepas normales que presentan conductas de tipo epiléptico sin haber sufrido ninguna manipulación previa, estos modelos usan la presencia "normal" de epilepsia en animales sin tratamiento experimental que, mediante la reproducción entre ellos mismos, presentan de forma natural crisis generalizadas no convulsivas o crisis de ausencia de forma confiable y constante. Ejemplos de estos modelos son la cepa llamada GAERS (por sus siglas en inglés, Genetic Absence Epilepsy Rats From Strasbourg) (Vergnes et al., 1982) o la cepa WAG/Rij (Van Luijtelaar y Coenen, 1986). Estos modelos ofrecen la ventaja de descartar posibles interacciones en las sustancias usadas durante el experimento ya que no se tiene que provocar epilepsia al animal, pero se limitan a un solo tipo de epilepsia; la epilepsia de ausencia (Renier y Coenen, 2000). Otro modelo de epilepsia famoso es el mono Papio Papio que muestra una foto-sensibilidad a frecuencias de destellos próxima a 25 ciclos por segundo, dicho fenómeno parece estar asociado a una distribución geográfica especial en África que posiblemente posea un componente genético también (Fernandez-Guardiola, 1986).

Químicos

En los modelo químicos se utiliza la propiedad de varias sustancias para afectar la neurotransmisión generando de manera dosis-dependiente una respuesta sincronizante a nivel del SNC que tiene

como consecuencia eventos conductuales y/o electrofisiológicos de tipo epileptiforme. La *estricnina* representa una de las primeras sustancias empleadas para producir epilepsia, se sabe desde los años treinta, que su aplicación en la corteza cerebral genera actividad epileptiforme focal que se propaga al hemisferio contralateral (Fernandez-Guardiola, 1986). En estos modelos las sustancias pueden ser introducidas al animal de diversas formas, vía intravenosa, intracerebroventricular, intraperitoneal, tópica etc. variando el resultado y la dosis necesaria para producir epilepsia en función de la vía de administración utilizada, esto sin importar que se trate de la misma sustancia (Purpura et al., 1972; Solís y Arauz-Contreras, 1998; Woodbury, 1980). Ejemplos de sustancias que pueden ser aplicadas de manera sistémica son el pentilenetetrazol, el L-glutamato monosódico, la bicuculina, la estricnina, la 4-Aminopiridina entre muchos otros. Varias de las sustancias anteriores pueden ser aplicadas en forma subcutánea, intra-peritoneal e intravenosa. Por otro lado, las sustancias que se aplican de manera tópica son la crema de alumina (Velasco et al., 1977), el cobalto (Dow y Fernandez-Guardiola, 1962; Dow et al., 1962), la picrotoxina, el ácido kaínico y la penicilina por mencionar algunos (Fisher, 1989; Steriade, 2003; Woodbury, 1980).

EL MODELO PENICILÍNICO

La aplicación local de penicilina es uno de los modelos que más se emplea para inducir el proceso epiléptico agudo, desde las primeras investigaciones se ha comunicado su efecto convulsivante (Dichter y Ayala, 1987; Gloor et al. 1977; Steriade, 2003; Walker y Johnson, 1945), inductor de crisis de ausencia (Quesney, 1977 y Prince, 1969 en Ostojic et al., 1997) entre otros signos epileptiformes (Fernandez-Guardiola et al., 1976; Gloor et al., 1977; Steriade 2003). Actualmente el uso de la penicilina, para producir cambios en la excitabilidad neuronal se ha convertido en un método importante para el estudio de la epilepsia experimental. Mediante su aplicación es posible provocar crisis simples parciales, crisis generalizadas tónico-clónicas o crisis generalizadas con ausencias (Fernandez-Guardiola, 1992; Gloor et al., 1977; McLachlan y Girvin,

1989), el llamado foco penicilínico ha permitido analizar la actividad eléctrica mediante el registro de campo, extracelular e intracelular arrojando una gran cantidad de datos.

Generalidades

Alexander Fleming, en 1928, descubrió la penicilina cuando estaba estudiando la bacteria del estafilococos, este agente tiene su origen en un moho del género *Penicillium* el cual se usa como un compuesto terapéutico desde la década de los 40s. La capacidad de este antibiótico, como un convulsivante tópico, fue descubierto durante procedimientos neuroquirúrgicos, en los cuales fue aplicada al cerebro para prevenir infecciones (Fisher, 1989). Según la composición química del medio de fermentación se obtienen varios tipos de penicilinas, por ejemplo el ácido peniciloico, la penicilina fenoximetil, ampicilina, el ácido 6-aminopenicilínico y el ácido 6-aminopenicilínico potásico (Woodbury, 1980). La penicilina G sódica es la variedad que tiene mayor capacidad epileptogénica y antibiótica, características que no tienen relación entre si (Goodman y Gilman, 1996; Woodbury, 1980).

Los principales neurotransmisores que median de manera global la transmisión inhibitoria y excitatoria sináptica en el cerebro del mamífero son los aminoácidos, ácido γ -aminobutírico (GABA) y el glutamato, respectivamente. Mediante estudios farmacológicos en animales de laboratorio se puso en claro el mecanismo de acción de las sustancias empleadas en los modelos experimentales de epilepsia, como por ejemplo, el efecto agonista de receptores a glutamato producido por el ácido kaínico o la acción antagonistas del receptor GABA_A de la *picrotoxina*, la *bicuculina* y la *penicilina* (Woodbury, 1980), sustancias que desencadenan manifestaciones conductuales y electrofisiológicas con características epileptiformes (Dichter y Ayala, 1987), incluso, la penicilina, también es capaz de afectar las etapas de sueño en el gato (Martinez et al., 1997; Shouse et al., 2000). Con diversos estudios se encontró que en general, los agentes farmacológicos que estimulan o favorecen la inhibición sináptica mediada por GABA inhiben las convulsiones

(Goodman y Gilman, 1996) y que las sustancias con acción antagonista al GABA provocan crisis, tal es el caso de la *penicilina G sódica (Pn)* un antagonista no competitivo inespecífico, al receptor GABA_A (Dichter y Ayala, 1987; Curtis et al, 1972 y Macdonald, 1977 en Ostojic et al., 1997).

Los reportes indican que los niveles de GABA se encuentran disminuidos en las terminales nerviosas aisladas de animales tratados con penicilina además de un aumento en la concentración de K⁺ extracelular el cual se acompaña de un decremento en el potencial de membrana (Solís y Arauz-Contreras, 1998), dato reforzado por la asociación de la penicilina con las benzodiacepinas (Fisher, 1989; Antoniadis et al., 1980 y Serrano et al., 1985 en Ostojic et al., 1997). Otra relación del efecto de la penicilina, es su influencia en los canales de Cl⁻ postsinápticos en donde reduce la conductancia al cloro por medio de bloqueo de los canales de Cl⁻, además de un bloqueo en la bomba Na⁺-K⁺ (Woodbury, 1980) en el periodo postictal, se ha reportado aumento en la liberación de péptidos opioides (Asai et al., 1995). Otros estudios han relacionado el efecto epileptogénico de la Pn con el sistema noradrenérgico ya que mediante la estimulación del Locus Coeruleus (LC) se bloquea el efecto epileptogénico de la Pn sistémica (Sullivan y Osorio, 1991), cortical (Neuman, 1986) y en hipocampo (Ferraro et al., 1994), la aplicación de agonistas noradrenérgicos beta selectivos arrojan el mismo resultado de la estimulación eléctrica del LC (Ferraro et al., 1994) y la lesión bilateral de esta misma estructura ejerce una hiperactivación inducida por Pn en Amígdala (Pankova et al., 1999; Pankova et al., 1999a). Debido a estos datos, entre otros, la Pn es considerado un *modelo experimental de epilepsia*, por producir actividad epileptiforme cuando se aplica de manera sistémica (Gloor et al., 1977; Ostojic et al., 1997), tópica en la corteza (Collins, 1976; Gasteiger et al., 1985; Gloor et al., 1977; Goldensohn et al., 1977; McLahan 1993; McLahan y Girvin, 1989; Noebels y Pedley, 1977; Salgado-Benitez et al., 1982; Unal et al., 2003), en el cerebelo (Fernandez-Guardiola et al., 1976), en el tegmento mesencefálico (Jimenez et al., 2000), de forma subcortical en el hipocampo

(Dichter y Ayala 1987) o en la amígdala del lóbulo temporal (Collins, 1978; Fernandez-Guardiola et al., 1991; Fernandez-Guardiola et al., 1995; Gloor et al., 1977; Pankova et al., 1999a), pero no produce este tipo de actividad cuando se aplica en tálamo (Gloor et al., 1977) y algunos lugares del tallo como por ejemplo el núcleo dorsal del rafé (Jimenez et al., 2000; Martinez et al., 1997).

Características

La microinyección subcortical de penicilina en concentraciones de 50-250 UI produce efectos epileptogénicos en preparaciones agudas y crónicas de gatos y ratas, específicamente cuando el sitio de aplicación es en la amígdala del lóbulo temporal. Se ha demostrado que concentraciones bajas de 50UI en animales sin anestésiar no provocan crisis convulsivas (Fernandez-Guardiola et al., 1995; Martinez et al., 2000) en tanto que concentraciones mayores de 250 UI inducen crisis convulsivas generalizadas con alta actividad ictal (Gloor et al., 1977). El *foco penicilínico* en la amígdala genera una actividad epileptiforme en el *Sistema Límbico*, que se propaga a todo el SNC (Gloor et al., 1977); conductualmente en ratas provoca diversos estadios similares a las cinco etapas de la escala de Racine (Racine, 1972). Cuando se aplica Pn en la amígdala se provoca la aparición de espigas epileptiformes e interictales que se registran en la superficie cortical y en núcleos subcorticales con una latencia de aparición menor a 30 segundos (Fernandez-Guardiola et al., 1991; Gloor et al., 1977) con una amplitud de entre 200 y 400 V que se estabilizan entre los 10 y 15 minutos después de su aplicación. La propagación es inicial a la corteza prefrontal ipsilateral, enseguida la corteza contralateral y finalmente el lóbulo temporal contralateral, los tiempos de ésta propagación varían según la concentración de la Pn (Fernandez-Guardiola et al., 1991; Gloor et al., 1977) así como la duración de su efecto (Fernandez-Guardiola et al., 1991).

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

El enfoque inicial en cualquier tipo de epilepsia debe dirigirse a la búsqueda y demostración del agente causal, una vez identificado, el tratamiento será hacia los síntomas, sin embargo, sólo en pocas ocasiones se sabe el origen (Gómez-Llata, 1998). Dentro de la gama de posibles tratamientos de las epilepsias figuran tres rubros principales, los que se basan en la farmacología, los quirúrgicos y los *alternativos*. Cada uno de los posibles tratamientos tiene una amplia historia, ya que la epilepsia es tan antigua como el hombre mismo. La herbolaria se sigue practicando y arroja resultados considerables desde principios de las civilizaciones mesoamericanas así como los antecesores de las "cirugías" con prácticas rudimentarias de trepanos y lobotomías prehistóricas. Actualmente la terapia farmacológica es la primer alternativa para el paciente epiléptico y la cirugía es recomendable sólo para un 5% (Green, 1967 en Gómez-Llata, 1998).

Farmacológico

En la clínica se deben considerar dos aspectos en un mismo paciente: el eléctrico y el conductual, ya que deben ser evaluados para elegir el medicamento adecuado para cada alteración de tipo epiléptica ya que existen diferentes medicamentos para los distintos tipos de crisis y epilepsias (Dichter, 1997). Por medio de los modelos experimentales de epilepsia se han desarrollado muchos de estos medicamentos, en tanto nuevos medicamentos se elaboran, para tratar el proceso de generación de la epilepsia o epileptogénesis (Dichter, 1997; Löscher, 2002; Temkin et al., 2001).

Los fármacos antiepilepticos han sido la base del tratamiento de los pacientes, los bromuros y el fenobarbital se utilizaron ampliamente en la terapia de diversos tipos de epilepsia a pesar de que se ignoraban sus mecanismos de acción (Martinez de Muñoz, 1998). Los primeros fármacos usados entre 1978 y 1993 fueron la Fenitoina, Carbamazepina, Barbitúricos y Primidona, Benzodiace-

pinas, ácido Valproico y Etosuximida, las drogas de reciente creación son la gabapentina, lamotragina, oxcarbazepina, vigabatrina, tiagabina (McDonald, 1999). Sin embargo, no existe un medicamento ideal. Los fármacos anticonvulsivos o antiepilépticos disponibles actualmente pueden controlar aceptablemente la epilepsia en el 80% de los casos (Núñez-Orozco, 2004). Actualmente, a nivel celular se reconocen tres funciones principales en los medicamentos antiepilépticos: modulación de los canales iónicos voltaje-dependientes (Na^+ , Ca^{2+} , K^+), aumento de la neurotransmisión inhibitoria (GABA) y atenuación de la transmisión excitadora (particularmente mediados por glutamato) (Kwan et al., 2001; McDonald, 1999).

El tratamiento farmacológico es el más usado actualmente para controlar la epilepsia, lo más recomendado es la monoterapia, esto es, que sólo se administre un medicamento para poder definir bien su efecto en el paciente, pero no siempre es posible, la llamada "politerapia" es una práctica común en casos de difícil control (**Tabla 3**). La llamada "*epilepsia refractaria*" es una variedad resistente al tratamiento farmacológico, en ocasiones, ni la combinación de varios medicamentos ofrece un control satisfactorio de las crisis o incluso éstas se agravan (Genton, 2000). Los casos de *epilepsia refractaria* representan aproximadamente una tercera parte de los casos tratados con farmacología; para estos pacientes existen varias líneas de tratamiento distintas (Löscher, 2002; Consalvo et al., 2001).

Tabla 3

Fármacos Para Control de las Crisis Epilépticas		
	Clásico	Reciente Creación
C R I S I S P A R C I A L E S		
parcial simple	carbamazepina, fenilhidantonía, fenobarbital, primidona, valproato	gabapentina lamotrigina
parcial compleja	carbamazepina fenilhidantonía fenobarbital primidona, valproato	gabapentina lamotrigina
parcial tonicoclónica generalizada secundaria	carbamazepina fenilhidantonía fenobarbital, primidona, valproato	gabapentina lamotrigina
C R I S I S G E N E R A L I Z A D A S		
de ausencia	clonazepan, etosuximida, valproato	lamotrigina
mioclónica	valproato	
tonicoclónica	carbamazepina fenilhidantonía fenobarbital, primidona, valproato	

Tomado de: Núñez-Orozco, 2004

Quirúrgico

La mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento farmacológico pero si éste falla e impide la vida normal del paciente, deberá plantearse la posibilidad de tratamiento quirúrgico (Gómez-Llata, 1998) que, según la literatura, es recomendable sólo en el 5% de los casos (Green, 1967 en Gómez-Llata, 1998). Los criterios para considerar a un paciente candidato a cirugía son los siguientes:

1. Falla del tratamiento médico, después de que la administración de medicamentos antiepilépticos, empleados de diversas formas, no ha sido efectiva.
2. Demostración de un área focal epileptógena. Se debe comprobar por medio de técnicas neurológicas pertinentes que las crisis se originan en áreas específicas del cerebro y accesibles al cirujano.
3. Cronicidad de crisis epilépticas de origen traumático. El tratamiento quirúrgico está indicado sólo cuando las crisis epilépticas provienen de 3 ó 5 años antes, sin mostrar remisión.
4. Que el padecimiento impida una vida razonablemente normal al paciente. Tanto por la frecuencia como por las características de las crisis. Basta que se presente una vez por mes para cumplir esta condición.
5. Contar con la cooperación del paciente para que los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos se realicen, si el caso lo amerita, con anestesia local.

El criterio básico para realizar una cirugía en el paciente epiléptico radica en que la remoción de una zona más o menos restringida del cerebro, a la que se atribuyen las descargas paroxísticas exageradas de las neuronas, sea capaz de reducir o erradicar las crisis. Otro enfoque terapéutico es la interrupción, mediante procedimientos estereotáxicos, o por cirugía directa, de las vías de propagación de la descarga epiléptica (Gómez-Llata, 1998). Sea cual sea la técnica quirúrgica elegida, siempre es primordial disminuir la frecuencia de las crisis y no afectar al paciente en ninguna función vital, motora, cognitiva o de lenguaje, para este fin se hace uso de los distintos tipos de tomografías, resonancias magnéticas, mapeo cortical o estimulación eléctrica durante la cirugía para registrar el foco (Ríos et al., 2003; Gómez-Llata, 1998). La cirugía de ablación no siempre puede ser

usada en el tratamiento de la epilepsia refractaria, frecuentemente la expectativa de mejora es muy baja y su eficacia también, frecuentemente se acompaña de déficit motores, cognitivos o de lenguaje (Pilcher et al. 1993).

Estimulación eléctrica del nervio vago

La estimulación eléctrica del nervio vago izquierdo a nivel cervical (ENV), consiste en la aplicación de trenes de pulsos cuadrados de corriente eléctrica (con parámetros definidos) directamente al nervio vago. Los primeros datos relacionados con la estimulación vagal, o del sistema vagal, corresponden al año de 1792 (Lanska, 2002), en un inicio se relacionó con la compresión carotidea, pero fue abandonada durante aproximadamente un siglo, hasta que se estudió más a fondo. Esta terapia es en nuestros días la única forma de estimulación neuroeléctrica intermitente crónica que ha mostrado la suficiente eficacia y seguridad para lograr una aceptación y establecerse como una terapia (Handforth et al. 1998; Salinsky, 1995; Schachter, 1998), siendo éste el primer método no farmacológico usado en la práctica médica actual para el tratamiento de la epilepsia refractaria. Hasta el año 2002 había sido usada ya en más de 13,000 pacientes, a pesar de que su mecanismo de acción aún no está completamente entendido (Schachter, 2002; Lanska, 2002).

En 1792 aparecieron los primeros reportes asociados a la compresión manual de las arterias carótidas en humanos para tratamiento de los dolores de cabeza y se dio a conocer la capacidad para terminar crisis epilépticas por medio de la disminución del flujo sanguíneo cerebral, poco después se da la búsqueda de los mecanismos aquí implicados, con una teoría que postulaba que las crisis y el dolor de cabeza eran producto del exceso o falta de este flujo (Lanska, 2002). En 1884 Corning reportó el uso de compresión carotidea junto con corriente eléctrica directa transcutánea en el nervio vago y en el nervio cervical simpático encontrando arritmias y bradicardias en algunos casos (Corning, 1884 en Lanska, 2002). Con esto se propuso la estimulación eléctrica del nervio vago como posible

tratamiento antiepiléptico, pero siempre fue usado como co-terapia a la compresión carotídea, después se abandonó en humanos hasta finales del siglo pasado. La razón por la cual se eligió la estimulación eléctrica clínica del nervio vago izquierdo, y no la rama del lado derecho, responde a razones de seguridad. En muchas especies, incluyendo la humana, el corazón está inervado por ambas ramas de este nervio siendo la izquierda la que implica menos riesgo de alteraciones cardíacas (Ardell y Randall, 1986; Krahl et al., 2003), sin embargo también existe la propuesta de estimulación eléctrica del nervio vago derecho (Krahl et al., 2003), aún en fase experimental en ratas, con similares resultados a la estimulación del lado izquierdo.

La literatura reporta, desde los años 50s, una gran variedad de protocolos de tratamientos para la epilepsia mediante diversos modelos experimentales, siempre con la aplicación de estimulación eléctrica de variadas regiones cerebrales, algunas de éstas son la estimulación cerebelar para el control de las crisis, explicada mediante la activación de proyecciones corticales que propagaban un efecto inhibitorio a la corteza, (Dow y Fernandez-Guardiola, 1962; Dow et al., 1962; Fisher et al. 1998), también está la estimulación eléctrica de baja intensidad aplicada a la formación reticular mesencefálica (Fernandez-Guardiola et al., 1961); incluso por activación directa de la formación reticular (Gellhorn, 1960 en Lanska, 2002) se puede provocar desincronización y supresión de actividad epileptiforme EEG, efectos parecidos a la aplicación de ENV, incluyendo decremento de las crisis. Más recientemente se reportó (con resultados algo divergentes con respecto a su eficacia) que la estimulación talámica del núcleo centromediano (Fisher et al., 1992; Velasco et al., 1995) o la electroestimulación del núcleo anterior del tálamo, del locus coeruleus y otras varias estructuras del cerebro, pueden también ser propuestas como posible terapia antiepiléptica (Fisher et al., 1992; y Feinstein et al., 1989).

EL DÉCIMO PAR CRANEAL O NERVIOS VAGO

Descripción

El nervio vago, o décimo par craneal, sale de la cavidad craneana a través del foramen yugular, en el cuello el nervio vago queda dentro de la vaina carótida entre la arteria carótida y la vena yugular, mientras que en el tórax superior el vago corre del lado derecho al izquierdo de la traquea. El complicado camino del vago a través de las vísceras abdominales y pélvicas le dieron el término que en latín significa vagabundo, como nombre para este nervio (Henry, 2001).

El Nervio Vago es de tipo motor y sensorial, está constituido por fibras aferentes y eferentes viscerales somáticas, la mayoría de sus fibras se originan en la médula oblonga y en dos ganglios parasimpáticos (Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996). Las fibras de calibre delgado, desmielinizadas, del tipo **C**, con velocidades de conducción de al menos 1 m/s (Woodbury y Woodbury, 1990), tienen un umbral de estimulación eléctrica más alto con respecto a los otros tipos de fibras (Elam, 1993 en Krahl et al., 2003). También están las mielinizadas tipo **B** de calibre intermedio y las más gruesas, las tipo **A** (Agostini et al., 1957 en Henry, 2001).

El nervio vago cuenta con tres núcleos: 1) El Núcleo Ambiguo (NAMB), 2) El Núcleo Motor Dorsal del Vago (NMDV) 3) y la parte inferior del Tracto Solitario (NTS). Neuronas del NAMB y el NMDV suministran los axones aferentes de este nervio. Las eferentes vagales inervan el músculo estriado de la faringe y laringe además de la mayoría de las vísceras toraco-abdominales, proporciona inervaciones parasimpáticas al corazón, los pulmones, el tracto intestinal y demás órganos (Brodal, 1981). Las aferentes componen alrededor del 80% de las fibras en la porción cervical del nervio vago (Foley y DuBois, 1937 en Henry, 2001). Un pequeño grupo de aferentes somatosensoriales lleva información de la piel y del oído. Las inervaciones del nervio vago hacia el corazón han sido objeto de especial atención: el tronco principal de la rama

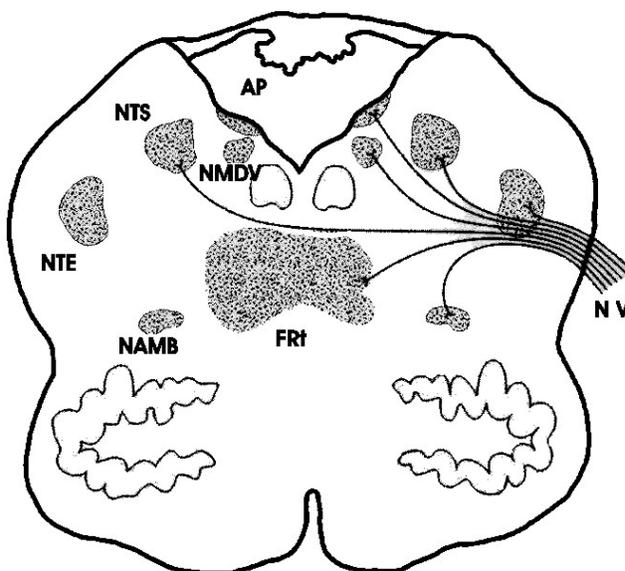
cardíaca superior cervical del nervio vago, la rama cardíaca inferior y la rama cardíaca torácica inervan el corazón de forma asimétrica, siendo la rama torácica la más próxima al corazón, mientras que la rama cardíaca inferior frecuentemente es la más próxima al lugar habitual de implante del electrodo de estimulación del nervio vago (Krahl et al., 2003). Ramas del vago derecho, inervan predominantemente, pero no de forma exclusiva, el nodo sinoatrial (la denominada zona marcapasos del corazón), mientras que las ramas del vago izquierdo predominantemente inervan el nodo atrioventricular (Ardell y Randall, 1986; Saper et al., 1990). La mayoría de las neuronas que contribuyen con fibras aferentes al nervio vago cervical tienen sus somas localizados en el ganglio superior vagal (yugular) y el ganglio vagal inferior o nodoso (Paxinos, 1995; Henry, 2001).

Eferentes medulares

La mayoría de las eferentes son proyecciones autonómicas parasimpáticas al corazón, pulmones, estómago e intestinos, hígado, páncreas y riñones. Estas eferentes se originan en neuronas preganglionares localizadas en el NMDV, NAMB y la médula (Saper et al., 1990) (**Figura 2**). Cada nervio vago contiene eferentes que inervan las cuerdas vocales y otros músculos de la laringe y faringe de manera unilateral. Las motoneuronas de estos axones eferentes están localizados en el núcleo ambiguo de la médula (Handforth et al., 1998; Salinsky, 1995). La activación de las fibras eferentes viscerales generales produce, entre otros efectos, constricción bronquial, incremento en las secreciones pulmonares, lentificación de la tasa cardíaca, incremento en la secreción gastrointestinal y pancreática. Las aferentes son principalmente de tipo visceral y se originan de receptores en los pulmones, la aorta, el corazón, el esófago, el tracto gastrointestinal y los quimiorreceptores de la aorta (Paintal, 1973).

Figura 2**Origen de las eferentes vagales y terminaciones aferentes en la médula oblonga.**

Se presenta en forma esquemática la parte rostral de la médula oblonga realizando las fibras aferentes del nervio vago (NV), terminando bilateralmente en el Núcleo del Tracto Solitario (NTS). Mientras el NTS es la fuente simple de ascendentes más grande de proyecciones vagales polisinápticas, sinapsis aferentes vagales en otros sitios de proyecciones ascendentes y locales incluyen el área postrema (AP), el núcleo trigeminal espinal (también llamado núcleo del tracto espinal del nervio trigémino) (NTE) y la formación reticular medular. Además, aferentes vagales terminan en el principal núcleo eferente del vago, el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) y el núcleo ambiguo (NAMB). RFT, formación reticular. (Modificada de: Henry, 2001).

**Aferentes medulares**

Las aferentes vagales cruzan el tallo cerebral en el NTS y terminan con sinapsis localizadas principalmente en el núcleo motor dorsal del vago (Beckstead y Norgren, 1979; Kalia y Sullivan; 1982). La mayor parte de las sinapsis aferentes del sistema vagal en estas estructuras de la médula son: núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo del tracto espinal del nervio trigémino (NTE), Formación reticular medial de la médula, área postrema (AP), núcleo motor dorsal del vago (NMDV), núcleo Ambiguo (NAMB) (Paxinos, 1995) (**figura 2**). Estructuras importantes y su relación con el sistema vagal son descritas a continuación, entre las que se incluyen las recientemente mencionadas.

Núcleo del Tracto Solitario (NTS): De entre todas estas estructuras con que se relaciona el nervio vago, el NTS recibe la mayor parte de las sinapsis aferentes de este nervio, mismo que se bifurca dentro de la médula, de manera bilateral para hacer sinapsis en el antes mencionado NTS. Este es un par de pequeños núcleos localizados en el complejo medular dorsal del vago, como se muestra

esquemáticamente en la parte rostral de la médula oblonga (**figura 2**). Además de la densa inervación dada por el vago hacia el NTS, esta estructura tiene muchas conexiones con varias estructuras periféricas y centrales. (Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996; Kalia y Sullivan, 1982; Paxinos, 1995), incluyendo otros nervios periféricos como el nervio sinus carótideo, el nervio depresor aórtico y los pares craneales V, VII y IX. Con el cordón espinal y tallo cerebral el NTS conecta con el área postrema (AP), la médula ventrolateral rostral, el núcleo parabraquial del puente (NPB), núcleo Kölliker-Fuse y el núcleo tegmental dorsal del cerebro medio entre otros; además de otras estructuras cerebrales (núcleo paraventricular, lateral y región posterior del hipotálamo y núcleo central de la amígdala). La mayor parte de las proyecciones ascendentes del NTS son hacia estructuras ipsilaterales, sólo algunas ascendentes inervan estructuras contralaterales. El NTS proyecta a una basta variedad de estructuras dentro de la fosa posterior (Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996; Somana y Walberg, 1979; Rutecki, 1990; Paxinos, 1995) (**figura 3**), incluyendo todos los otros núcleos del complejo medular dorsal, el NPB y otros núcleos del puente, la vermis y la porción inferior de los hemisferios del cerebelo.

El NTS recibe gran cantidad de aferentes sensoriales y viscerales, procesa mucha información internamente y produce salidas eferentes autonómicas y motoras. En general el NTS rostral procesa principalmente información gustatoria y cráneofacial sensorial, en tanto que regiones caudales procesan mas información gastrointestinal, cardiovascular, respiratoria y otras entradas autonómicas, la zona intermedia del NTS tiene pocas funciones definidas. A través de proyecciones de relevo del NPB, el NTS puede influir en la generación de los patrones respiratorios y modular el dolor. Por medio de sus propias proyecciones monosinápticas, el NTS puede directamente influir la actividad de neuronas efectoras parasimpáticas y simpáticas, motoneuronas de nervios craneales, sistemas motores complementarios de postura y coordinación, proyecciones sensoriales somáticas y viscerales ascendentes (Paxinos, 1995).

Núcleo Parabraquial (NPB): El NTS proyecta más densamente al NPB que a cualquier otra estructura y cada porción del NTS proyecta específicamente a su vez a diferentes subnúcleos del NPB. Dentro del tallo, el NPB proyecta al NTS, al AP, la médula ventrolateral caudal y rostral además de la materia gris periacueductal. Funciona como el sitio mayor de relevo autonómico y de procesamiento para información autonómica y gustatoria (Henry, 2001).

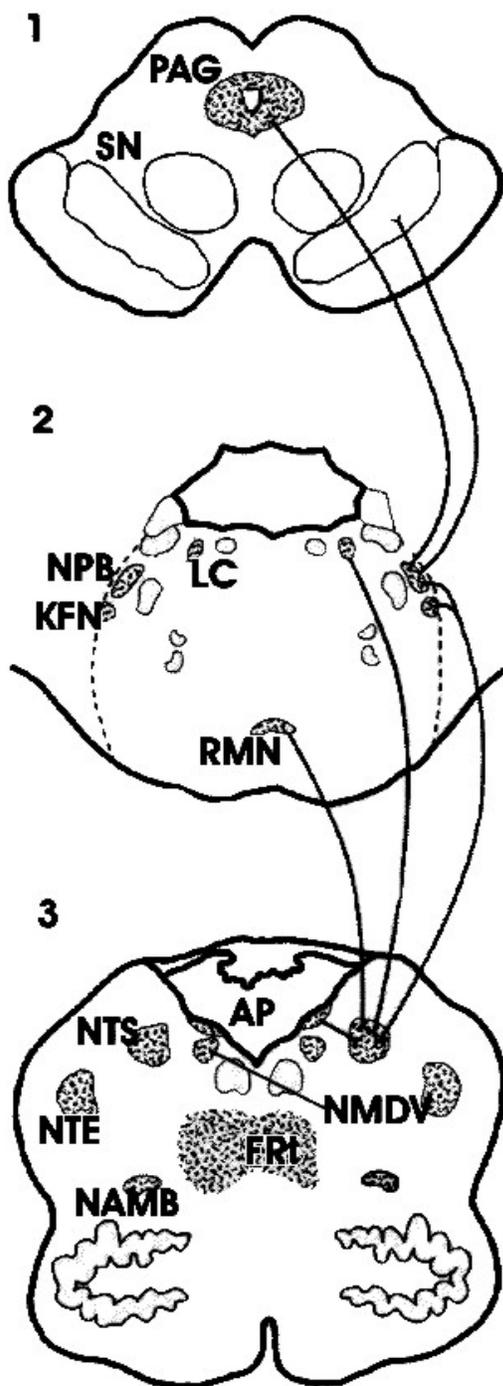


Figura 3

Proyecciones ascendentes del núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral. Mediante tres cortes se representa al bulbo raquídeo (3), puente rostral medio (2), y cerebro medio rostral (1). Las principales proyecciones ascendentes provenientes del núcleo del tracto solitario que van hacia los niveles más altos son monosinápticas, excepto por una proyección disináptica al LC. AP, área postrema; NMDV, núcleo motor dorsal del vago; KFN, núcleo Kölliker-Fuse; LC, locus coeruleus; NA, núcleo acumbens; NTS, núcleo del tracto solitario; PAG, materia gris periacueductal; NPB, núcleo parabraquial; FRT, formación reticular; RMN, núcleo rafé magno; SN, sustancia nigra, NTE, núcleo trigeminal espinal. (Modificada de: Henry, 2001).

Locus Coeruleus (LC): Este núcleo es un conjunto de neuronas pontinas dorsales que representan la mayor cantidad de proyecciones noradrenérgicas a toda la corteza, diencefalo, y muchas otras estructuras del encéfalo. Muchas aferentes al LC surgen desde dos núcleos medulares, el núcleo paragigantocelular y el núcleo prepositus hipogloso. El NTS proyecta hacia el LC a través de dos vías disinápticas mayores, una es vía núcleo paragigantocelular y la otra vía el núcleo prepositus hipogloso (Aston-Jones et al., 1991). Las sinapsis del paragigantocelularis emplean aminoácidos excitadores, los cuales tienen su efecto por medio de receptores no NMDA, así como otros neurotransmisores. Las sinapsis del prepositus son inhibitorias, utilizan GABA (Henry, 2001).

Núcleos del rafé: Similar en lo compacto del LC, los núcleos del rafé están distribuidos entre neuronas reticulares de la línea media desde la médula inferior a lo largo del mesencéfalo. Los núcleos del rafé proveen una importante cantidad de inervaciones serotoninérgicas a toda la corteza, diencefalo y otras estructuras. El NTS proyecta a varios núcleos del rafé, tal como hace con el complejo vagal medular dorsal, pero la complejidad de las conexiones del NTS con el rafé y de sus neurotransmisores es más grande que las interacciones del NTS con el LC (Nieuwenhuys et al., 1988 y Parent, 1996).

Área Postrema (AP): El AP recibe sinapsis aferentes del nervio vago provenientes de muchos otros nervios periféricos y estructuras autonómicas centrales. El AP proyecta densamente al NTS y al NPB, menos densamente al NDMV, NAMB entre otros, a su vez el AP coordina el reflejo vomitivo además de participar en los reflejos cardiovascular, renovascular y respiratorio. El AP funciona como un núcleo autonómico participante en el control del fluido sanguíneo (Henry, 2001).

Otras estructuras

La formación reticular medial de la médula proyecta a muchos núcleos del tallo cerebral, pero su papel funcional más importante

es por medio de las proyecciones por arriba de la fosa posterior como parte del sistema reticular activador ascendente (Herbert et al., 1990; Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996; Saper et al., 1990). La formación reticular medial recibe proyecciones del nervio vago entre otros pares craneales, el tracto anterolateral del cordón espinal y de la sustancia nigra, núcleos del cerebelo, globo pálido y corteza. Proyecta al núcleo reticular del tálamo y a los núcleos intralaminares (Paxinos, 1995).

El núcleo del tracto trigeminal espinal proyecta principalmente a los más altos niveles del sistema somatosensorial (Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996). El NMDV y el NAMB tienen exclusivamente proyecciones eferentes a músculos viscerales y de la laringe (Nieuwenhuys et al., 1988; Parent, 1996; Paxinos, 1995). El AP y el NTS tienen sus principales propagaciones a tallo y cerebelo por medio de estos núcleos.

Proyecciones vagales polisinápticas hacia estructuras cerebrales

El nervio vago tiene aferentes disinápticas hacia el diencefalo, vía NTS y núcleo trigeminal espinal, pero la mayoría de sus propagaciones proyectan al cerebro por medio de tres o más sinapsis. El núcleo trigeminal espinal proyecta a neuronas somatosensoriales en el tálamo (Nieuwenhuys et al., 1988). El NTS proyecta al hipotálamo, tálamo (incluyendo el posteroventral y paraventricular), el núcleo central de la amígdala, núcleo bed de la estría terminalis (NB), y el núcleo acumbens. Por medio de estas proyecciones, el NTS puede influir directamente la actividad del sistema motor extrapiramidal mediante la vía sensorial visceral ascendente y otros sistemas autonómicos. Por medio de las proyecciones hacia la amígdala, el NTS también tiene acceso directo a los circuitos límbicos, corteza entorrinal - hipocampo - amígdala.

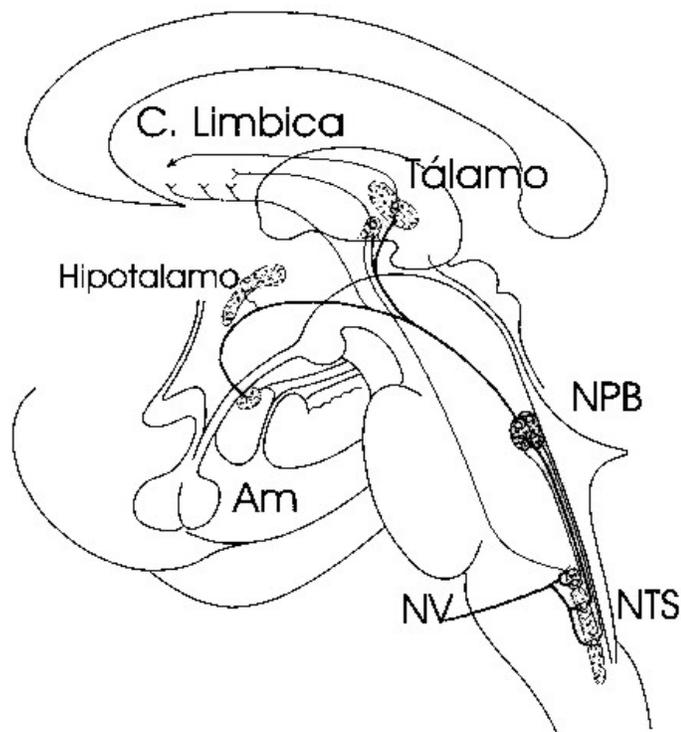
La vía vago-NTS-NPB aporta otras influencias cerebrales de las aferentes vagales (**Figura 4**). El NPB proyecta al hipotálamo, tálamo (particularmente a los núcleos intralaminares y la porción

parvicelular del núcleo posteromedial ventral), la amígdala (en especial el núcleo central, pero también el basolateral entre otros), la ínsula anterior, corteza infralímbica y corteza prefrontal lateral entre otras áreas corticales (Paxinos, 1995).

Finalmente, es importante recalcar que la información visceral de las aferentes del nervio vago ingresan al SNC a través del NTS, de ahí se distribuye a muchas regiones cerebrales, incluyendo el NAMB, el NMDV, el NPB, el AP, el hipotálamo, la amígdala y el tálamo que proyecta a su vez hacia la corteza insular (Aghajanian y Wang, 1977; Armengol, 1998; Cechetto, 1987; Saper y Loewy, 1980; Saper, 1982; Ricardo y Koh, 1978). Estas vías son consideradas como mediadoras de reflejos importantes para la función visceral como toser, vomitar, deglutir y los reflejos barocepvivos (Hammond et al., 1990). Las proyecciones al tálamo continúan hacia la corteza insular y aparentemente son el sustrato de la conciencia de la función visceral (Paxinos, 1995).

Figura 4

Proyecciones vagales ascendentes. Se presenta, esquemáticamente, las principales proyecciones del nervio vago hacia estructuras cerebrales superiores. Am, Amígdala izquierda; NPB, núcleo parabraquial; NV, nervio vago; NTS, núcleo del tracto solitario. (Modificado de: Henry, 2001).



LA AMÍGDALA DEL LÓBULO TEMPORAL

Generalidades

La información que se presenta a continuación referente a la amígdala del lóbulo temporal, proviene de estudios realizados casi en su totalidad en la rata. La amígdala del lóbulo temporal es parte del sistema límbico, es una estructura siempre considerada como parte fundamental junto con el Hipocampo, el Hipotálamo, Tálamo, Séptum y Cíngulo. (Badillo-Torres, 1988). El complejo amigdalino presenta una gran heterogeneidad entre sus núcleos, la amígdala puede ser dividida en trece núcleos y áreas corticales basados en criterios de citoarquitectura y quimioarquitectura **(Figura 5)**:

- 1) grupo basolateral o profundo, el cual incluye el núcleo lateral, el basal y el accesorio basal
- 2) el grupo tipo cortical o superficial, que incluye el núcleo cortical y el núcleo del tracto olfatorio lateral
- 3) el grupo centromediano compuesto del núcleo medial y central. (Paxinos, 1995; Pitkanen et al., 2000; Sha et al., 2003).

La amígdala está implicada en numerosos comportamientos, uno de los más investigados es la generación de respuestas emocionales motoras y autonómicas a estímulos sensoriales emocionales, también se asocia con la modulación de la memoria y atención. La amígdala ha sido importante en el reconocimiento de la emoción en cuanto a estímulos auditivos y olfativos, reconocimiento de expresiones faciales, percepción de movimientos del cuerpo, adquisición y evocación de eventos emocionales además del procesamiento de aspectos afectivos de los sueños (Pitkanen et al., 2000).

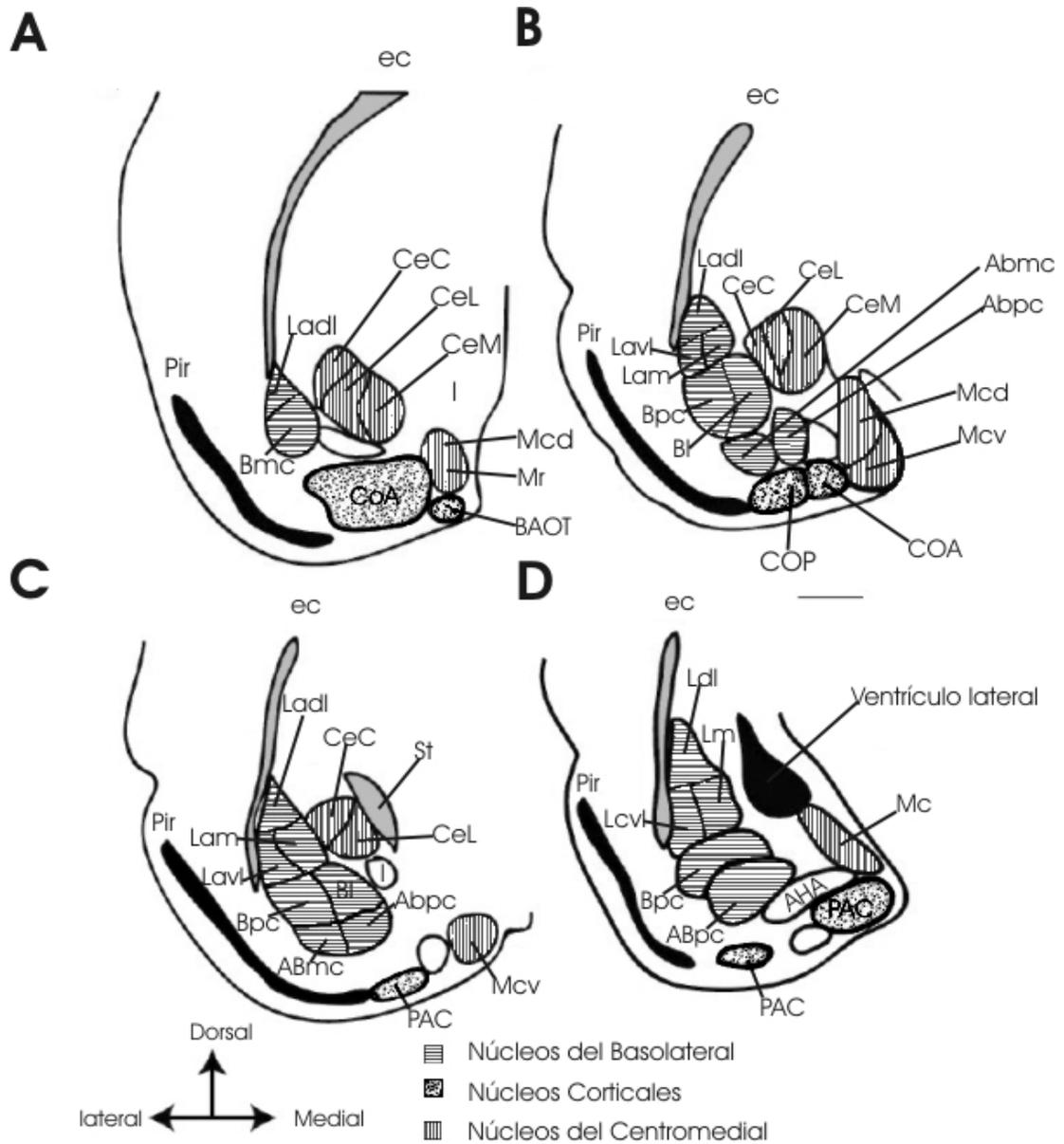


Figura 5

Núcleos del complejo amigdalino de la rata. Se presentan secciones coronales de manera rostro caudal (A-D). Los diferentes núcleos son divididos en tres grupos tal y como se describe en el texto. Las áreas con sombreado horizontal forman parte del grupo basolateral, las áreas punteadas son el grupo cortical y el sombreado vertical indica las áreas del grupo centromediano. Cec, subdivisión capsular; CeL, subdivisión lateral; CeM, subdivisión medial; AHA, área amigdalohipocampal; PAC, complejo periamigdalóide; ABmc, subdivisión magnocelular basal accesorio; ABpc, subdivisión parvicelular basal accesoria; Bpc, subdivisión magnocelular del núcleo basal; ec, cápsula externa; Ladi, subdivisión medial de la amígdala lateral; Lam, subdivisión medial de la amígdala lateral; Lavl, subdivisión ventrolateral de la amígdala lateral; Mcd, subdivisión dorsal de la amígdala medial; Mcv, subdivisión ventral de la amígdala medial; Mr, subdivisión rostral de la amígdala medial; Pir, Piriform cortex; st, estria terminalis; BAOT, núcleo bed del tracto olfatorio accesorio. (Modificado de: Sha et al., 2003).

Conexiones aferentes y eferentes

La principal fuente de información sensorial hacia la amígdala es la corteza cerebral (McDonald, 1998), estas proyecciones son glutamatérgicas (Ottersen et al., 1986), la mayoría, son ipsilaterales y entran a la amígdala por medio de la capsula externa (Mascagni et al., 1993; Paxinos, 1995). Otras proyecciones corticales se originan en áreas de asociación y transmiten información procesada por medio de una serie de conexiones córtico-corticales originadas en la corteza sensorial primaria (**Figura 6**).

Entradas sensoriales

La amígdala recibe conexiones de todas las modalidades sensoriales: olfatorias, somatosensoriales, gustatoria y visceral, auditiva y visual (Paxinos, 1995). La mayor parte de las aferentes somatosensoriales alcanzan la amígdala por medio de la corteza insular parietal disgranular en el lóbulo parietal (Shi y Cassell, 1998). Estas proyecciones hacen blanco en el núcleo lateral, basal y central (McDonald y Jackson, 1987; Shi y Cassell, 1998). Información somatosensorial, además, alcanza la amígdala por medio de proyecciones provenientes del núcleo parabraquial y de la porción medial del núcleo geniculado medial y núcleo internuclear posterior (Bernard et al., 1989; Bordi y LeDoux, 1994), sus proyecciones llegan a todas las subdivisiones de la amígdala lateral, pero también inervan el núcleo accesorio basal y el núcleo central (Linke et al., 2000; Paxinos, 1995). Las cortezas insular posterior y anterior (áreas gustatoria y visceral) proyectan a la amígdala lateral, núcleo basal posterior y central (Sha et al., 2003). Información de este tipo también llega proveniente del núcleo talámico posteromedial hacia la amígdala lateral, basal y central (Turner, 1991), estos núcleos amigdalinos también reciben proyecciones de tipo gustatorio provenientes del NPB, el cual recibe proyecciones del núcleo del tracto solitario (Bernard et al., 1993; Ottersen, 1981).

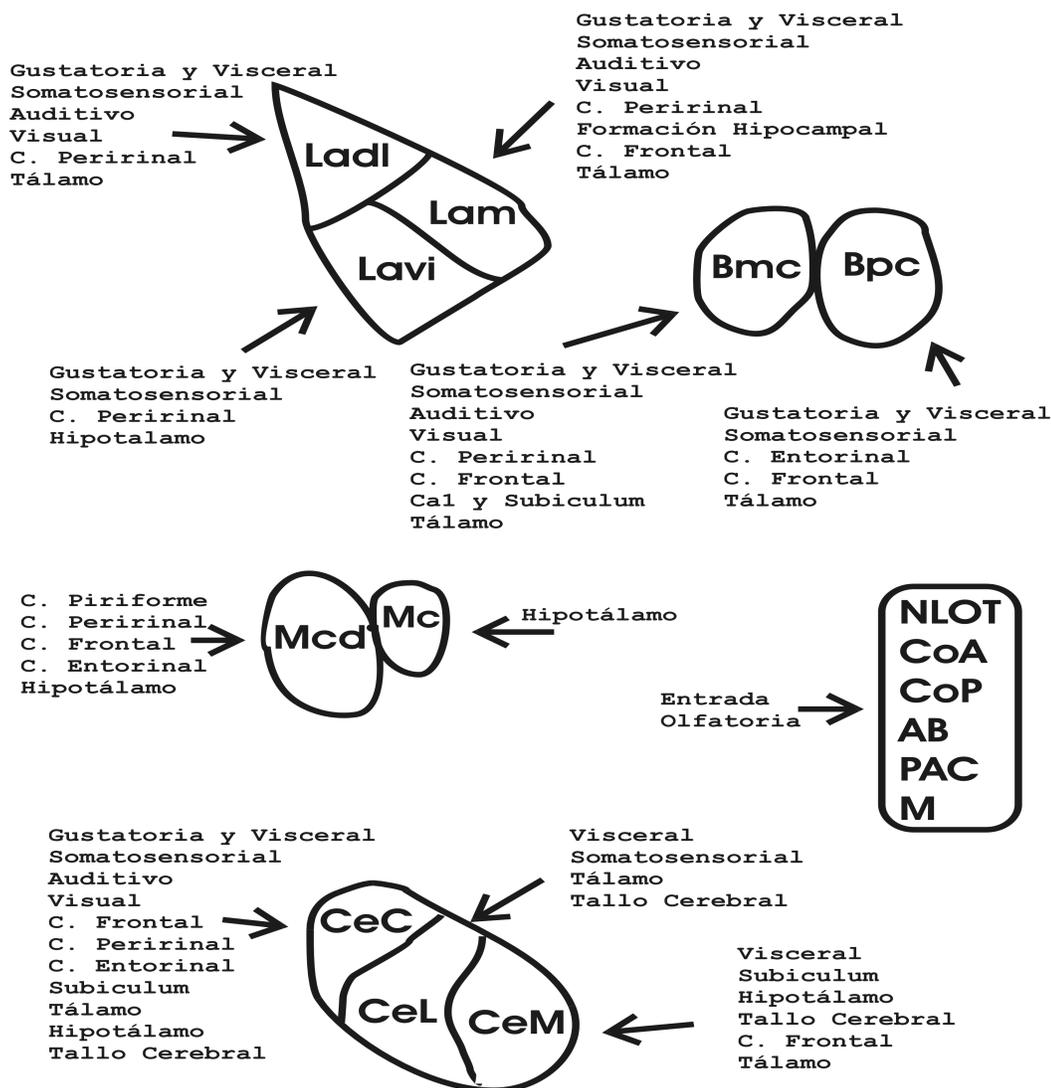


Figura 6

Resumen de las entradas o inputs hacia los núcleos amigdalinos. Entradas neuromoduladoras (para mayor claridad acetilcolina y serotonina han sido omitidas). Ladl, subdivisión medial de la amígdala lateral; Lam, subdivisión medial de la amígdala lateral; Lavi, subdivisión ventrolateral de la amígdala lateral; Bpc, subdivisión magnocelular del núcleo basal; Mcd, subdivisión dorsal de la amígdala medial; Mcv, subdivisión ventral de la amígdala medial; Cec, subdivisión capsular; CeL, subdivisión lateral; CeM, subdivisión medial; NLOT, núcleo del tracto olfatorio lateral; CoA, núcleo cortical anterior; CoP, núcleo cortical posterior; AB, núcleo accesorio basal; PAC, corteza periamigdalóide; M, medial (Modificado de: Sha et al., 2003)

Información auditiva y visceral llega a la amígdala lateral por medio de las áreas de asociación más que de la corteza primaria (LeDoux et al., 1991). También existen entradas de información acústica provenientes del núcleo geniculado medial hacia la amígdala lateral, además de otras zonas talámicas y áreas visuales con información de carácter visual (LeDoux et al., 1990, 1991; Turner, 1991, Shi y Davis, 2001).

Entradas polimodales

Las entradas de información polimodal sensorial hacia la amígdala están dadas por la corteza prefrontal, corteza perirrinal y el hipocampo. La corteza prefrontal es la mayor fuente y es en esta corteza en donde converge todo tipo de información sensorial (Ray y Price, 1992). Adicionalmente, existe una gran cantidad de proyecciones desde la corteza frontal hacia el núcleo basal de la amígdala aunque también hay proyecciones a la amígdala lateral y el núcleo basal accesorio, central y medial (McDonald et al., 1996; McDonald, 1998). Áreas asociadas con la memoria a largo plazo como la corteza perirrinal, entorrinal, parahipocampal y el hipocampo (Milner et al., 1998) son zonas conectadas fuerte y recíprocamente con la amígdala (McDonald, 1998; Pitkanen et al., 2000). La división medial de la amígdala lateral recibe la mayor cantidad de proyecciones de la corteza perirrinal, pero proyecciones al núcleo basal y cortical también se han descrito (Shi y Cassell, 1999). La corteza entorrinal en comparación, parece proyectar a más núcleos amigdalinos. Inputs del hipocampo a la amígdala se originan principalmente en la región subicular y aunque el núcleo basal es el blanco principal, otros muchos núcleos son también inervados pero de manera más escasa (McDonald y Mascagni, 1997). Además de la información sensorial, el núcleo central, lateral y el medial reciben muchos inputs del hipotálamo en comparación con otras áreas amigdalinas. Para los inputs del tallo cerebral, el núcleo central es el blanco principal de entradas del cerebro medio, puente y médula, mientras otros núcleos reciben pocos o ninguna entrada de estas áreas (Pitkanen, 2000; Paxinos, 1995).

Conexiones eferentes

Los núcleos amigdalinos tienen proyecciones distribuidas por varias regiones de la corteza, hipotálamo y tallo cerebral (**Figura 7**). En general, proyecciones desde la amígdala hacia áreas sensoriales de la corteza son ligeras, se originan en zonas basolaterales y corticales de la amígdala. El área perirrinal, junto con otras áreas en la corteza frontal que proyecta a la amígdala, recibe proyecciones recíprocas de la amígdala lateral, núcleo accesorio basal, medial y corteza periamigdalóide (Pitkanen, 2000; Paxinos, 1995). El complejo basolateral tiene robustas proyecciones hacia el sistema de memoria del lóbulo temporal con aferentes al hipocampo y corteza perirrinal (Petrovich et al., 2001; Pitkanen, 2000). El hipotálamo contiene un grupo de neuronas que tiene su mayor influencia en la coordinación de comportamientos de ingesta, reproductivo y defensivo (Vazdarjanova et al., 2001). El núcleo central inerva principalmente las regiones dorsolateral y caudolateral del hipotálamo (Petrovich et al., 2001). Estas áreas del hipotálamo proyectan hacia grupos de células autonómicas en el tallo cerebral y cordón espinal (Swanson y Kuypers, 1980).

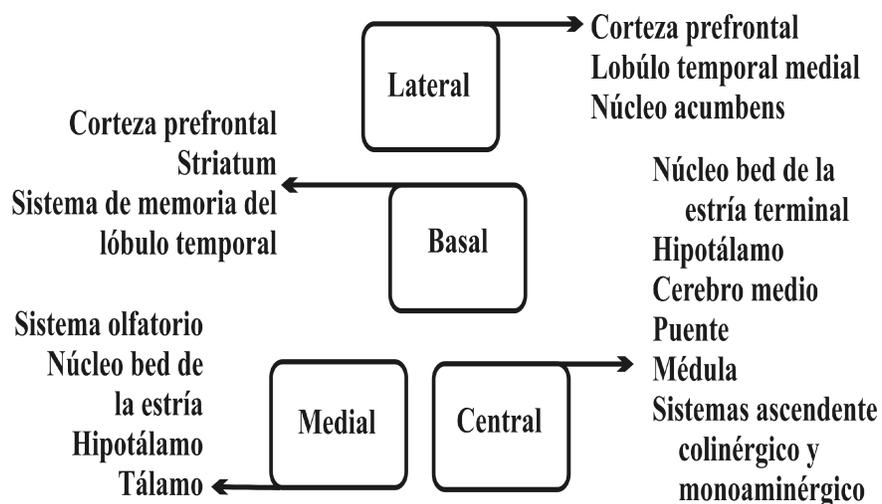


Figura 7

Resumen de las principales salidas provenientes de los núcleos amigdalinos.

Conexiones intra-amigdalinas

Los núcleos de la amígdala tienen una extensa conectividad intra e internuclear (Krettek y Price, 1978 en Sha et al., 2003; Pitkanen y Amaral, 1994; Pitkanen et al., 2000). Los estudios indican que la información sensorial ingresa a la amígdala a través de los núcleos del basolateral, es procesada localmente siguiendo una progresión predominantemente latero-medial a los núcleos del centromedial el cual actúa como una estación de salida (Pitkanen y Amaral 1994) (**Figura 8**).

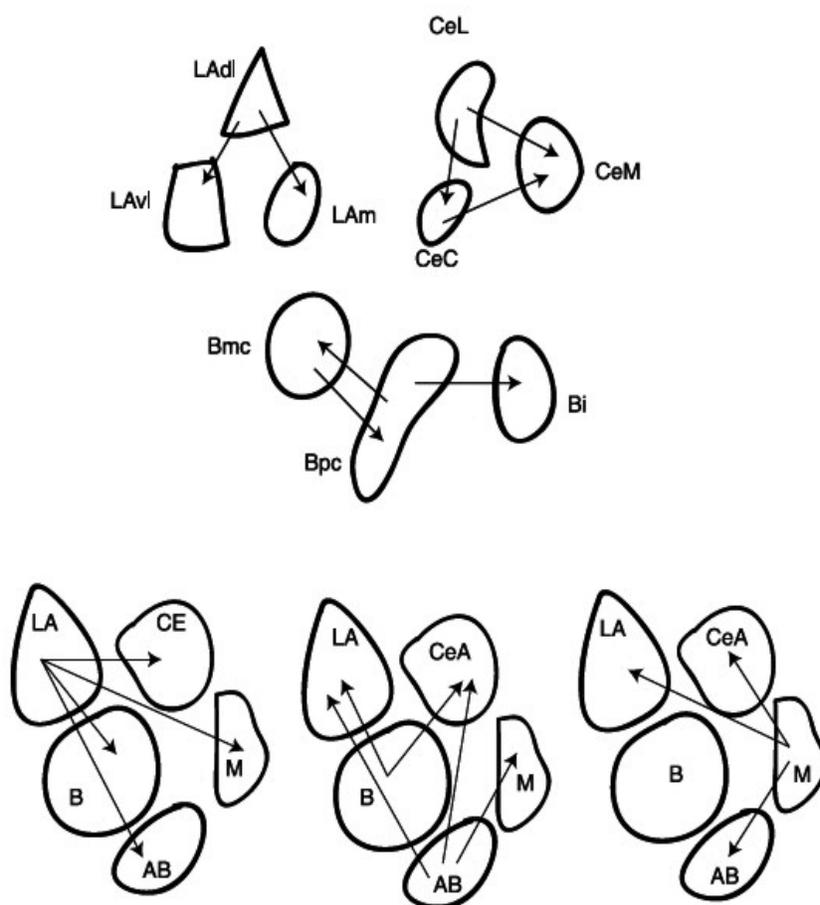


Figura 8. Conexiones intra-amigdalinas descritas por estudios de marcaje y trazado. LAdl, subdivisión medial de la amígdala lateral; LAm, subdivisión medial de la amígdala lateral; LAvl subdivisión ventrolateral de la amígdala lateral; Bpc, subdivisión magnocelular del núcleo basal; Mcd, subdivisión dorsal de la amígdala medial; Mcv, subdivisión ventral de la amígdala medial; Cec, subdivisión capsular; CeL, subdivisión lateral; CeM, subdivisión medial; AB, núcleo accesorio basal; M, medial; LA, lateral; CE, central; B, basal. (Modificado de: Sha et al., 2003)

La amígdala lateral manda extensas proyecciones a los núcleos basal y basal accesorio así como al núcleo central (Pitkanen et al., 1995; Smith et al., 2000). De éstas, la más extensa de las proyecciones es hacia el núcleo basal accesorio, finalmente, el núcleo lateral, además, manda proyecciones a la corteza periamigdaloides (Sha et al., 2003). Los núcleos basal y basal accesorio, tienen extensas conexiones inter e intranucleares. Dentro del núcleo basal, todas las subdivisiones tienen extensas conexiones rostrocaudales (Savander et al., 1995). La más grande proyección de los núcleos basales es hacia la subdivisión medial del núcleo central (Pare et al., 1995; Savander et al., 1995), estas aferentes provienen de sinapsis asimétricas con espinas y dendritas en el núcleo central y son glutamatérgicas (Pare et al., 1995).

Los estudios indican que los núcleos de la amígdala contienen muchos tipos de células que no pueden ser realmente distinguibles en términos puros de ubicación anatómica, además, neuronas marcadas en los núcleos lateral y basal muestran grandes árboles dendríticos o neuronas cuyos somas se encuentran en una subdivisión nuclear particular, pueden tener dendritas que se extienden dentro de la división contigua (Farb y LeDoux, 1997; Pare y Gaudreau, 1996). Esto implica que las entradas que anatómicamente terminan en una subdivisión particular pueden inervar neuronas cuyos cuerpos celulares están en una subdivisión diferente, de esta manera, el impacto fisiológico de estas conexiones locales y sus implicaciones para el procesamiento de información permanecen desconocidas.

EL NÚCLEO CENTRAL AMIGDALINO

Generalidades

El núcleo central está localizado dorsomedialmente en la parte rostral de la amígdala, bordeado lateralmente por el complejo basolateral, dorsalmente por el globo pálido, y medialmente por la estría terminalis. El núcleo central tiene cuatro divisiones: la

subdivisión capsular, subdivisión lateral, subdivisión intermedial, y subdivisión medial (Jolkkonen y Pitkanen, 1998; McDonald, 1982).

Proyecciones sensoriales y polimodales

El núcleo central de la amígdala recibe una importante cantidad de información sensorial de bastas áreas corticales que incluyen entradas de las cortezas visual, auditiva, somatosensorial y visceral/gustatoria. También recibe muchas entradas de la corteza prefrontal lateral y medial. Se ha encontrado que las proyecciones del sistema de memoria del lóbulo temporal, que se originan en la corteza perirrinal, entorrinal y el subiculum central, terminan en su mayoría en la división capsular del núcleo central (Pitkanen et al., 2000). La activación de neuronas del núcleo central se asocia con la elevación de la presión sanguínea y tasa cardiaca, paralización, sobresaltos potentes y liberación de hormonas relacionadas con el estrés (Davis et al., 1994; Le Doux, 1996).

El núcleo central posee conexiones simétricas. Mientras que el núcleo central del lado derecho proyecta a NMDV y NTS derecho, en el lado izquierdo ocurre lo respectivo (Brian y Jack, 1997). En el corazón se puede ver el efecto por estimulación del núcleo central de la amígdala, a consecuencia de las inervaciones dispares de la rama derecha e izquierda del nervio vago (al que la amígdala afecta probablemente a través del NPB o NTS), en donde ya se ha reportado que en preparaciones animales se presenta una baja en la tasa del ritmo cardiaco por ENV, observandose mayor efecto por estimulación derecha que izquierda en la mayor parte de la literatura, en tanto que la estimulación del núcleo central de la amígdala produce incremento en la tasa cardiaca independientemente del lado estimulado (Brian y Jack, 1997).

Conexiones del núcleo central

El núcleo central de la amígdala representa la mayor salida de la amígdala, recibe entradas desde casi todos los otros núcleos amigdalinos, en él convergen entradas del lateral, basal, accesorio

basal, medial y núcleo cortical anterior y medial, así como del área amigdalohipocampal, pero manda escasas proyecciones de regreso hacia otras regiones amigdalinas. En general los inputs amigdaloides hacia el núcleo central están muy restringidos a la subdivisión capsular y medial (Jolkkonen y Pitkanen, 1998). Adicional a esto, el núcleo central recibe proyecciones de la amígdala contralateral, incluyendo el núcleo cortical anterior y basal así como del núcleo del tracto olfatorio lateral (Pitkanen et al., 2000).

El núcleo central tiene proyecciones directas al hipotálamo e indirectas a través del NB (Dong et al., 2001) así como a varios núcleos en el cerebro medio, puente y médula (Veening et al., 1984). Además, tanto la amígdala central como el BN tienen gran cantidad de conexiones ascendentes hacia grupos de neuronas colinérgicas y monoaminérgicas, que incluyen el LC (noradrenérgico), la sustancia nigra (dopaminérgica), área tegmental ventral, el raphe (serotoninérgico) y el núcleo basalis (colinérgico) (Amaral et al., 1992; Davis y Whalen, 2001; Pitkanen et al., 2000; Price et al., 1987). También se conocen proyecciones hacia la materia gris periacueductal (la cual controla sobresaltos, analgesia y cambios cardiovasculares) (Behbehani, 1995; Rizvi et al., 1991), el NPB (implicado con vías del dolor) (Gauriau y Bernard, 2002; Moga y Gray, 1985) y el NTS principal aferente del nervio vago (Paxinos, 1995; Van Der Koy et al., 1984;). En general, gran número de neuronas en la subdivisión medial del núcleo central y medial son GABAérgicas (Pitkanen y Amaral, 1994; Gloor, 1993).

EL TÁLAMO

Generalidades

El tálamo es el mayor relevo hacia la corteza cerebral, ha sido descrito que todo lo que podemos conocer acerca del mundo exterior pasa por aquí, incluso la información propioceptiva. El tálamo puede ser dividido en varios núcleos, definidos dependiendo del

tipo de señal que transmite cada zona y su señal sensorial aferente. Así mismo, se ha descrito que debido a las particularidades de cito-arquitectura del tálamo le corresponden diferentes funciones asociadas a distintas áreas corticales de forma ipsilateral (Amaral, 2001; Price, 1995; Murray y Guillery, 2001).

Núcleos Específicos o de relevo

Anterior

recibe sus aferencias de los núcleos mamilares del hipocampo, implicado con la memoria y emociones, tiene conexiones a la corteza del cíngulo y frontal

Medial

su principal núcleo es el medial del tálamo, tiene tres subdivisiones cada una con una región específica de proyección a corteza frontal, recibe aferencias de los ganglios basales, amígdala y mesencéfalo.

Ventrolateral

Dividido en ventral anterior y ventral lateral, asociados al control motor, transmite de los ganglios basales, al cerebelo y corteza motora. El núcleo ventral posterolateral transmite información somatosensitiva a la neo corteza.

Posterior

Se divide en núcleo geniculado medial y dorso lateral, núcleo lateral posterior y el pulvinar. Los geniculados están próximos a la parte posterior del tálamo. El núcleo Pulvinar tiene su máximo desarrollo en los primates, y más en el humano, su desarrollo se relaciona con las cortezas de asociación parieto occipital temporal. Se divide en 3 regiones conectadas con los lóbulos parietales temporal y occipital y de visión.

Núcleos Inespecíficos o proyección difusa

Ubicados en la línea media del tálamo (núcleos medios o de la línea media). Paraventricular, paratenial y reuniens.

Lamina medular interna (núcleos intralaminares)

Núcleo centromediano proyecta a amígdala e hipocampo y ganglios. Reciben aferencias de la médula espinal el tronco encefálico y el cerebelo; se piensa que gobiernan la activación de la corteza.

Núcleo Geniculado Dorsolateral

Este núcleo representa el clásico ejemplo de un núcleo talámico de relevo. Recibe su mayor cantidad de inputs de la retina, tiene sus principales conexiones recíprocas con la corteza visual y con el núcleo reticular del tálamo (Murray y Guillery, 2001; Price, 1995), a diferencia de otras especies, en la rata el núcleo geniculado dorsolateral, no está laminado. Manojos de fibras atraviesan este núcleo desde el lado ventrolateral hasta el dorsomedial, paralelas al tracto óptico.

El núcleo geniculado lateral recibe entradas del colículo superior (Reese, 1988) además, recibe inputs de otros núcleos retinoceptivos del tallo cerebral, incluyendo el tracto óptico, el núcleo pretectal olivar y el núcleo parabigeminal, sin embargo, el significado funcional de estas fibras no está aún del todo claro. Por otro lado tenemos también las entradas noradrenérgicas del LC y serotoninérgicas del rafe dorsal y aparentemente también colinérgicas del núcleo tegmental laterodorsal. En el gato, estas entradas, asociadas a neurotransmisores específicos han sido relacionadas de manera importante con una función moduladora, en el control de la actividad del núcleo geniculado dorsolateral y su relación con el núcleo reticular en lo referente a la vigilia, el sueño MOR y no MOR (Steriade, 1990). Este núcleo muestra poca reacción ante pruebas de acetilcolinesterasa en ratas, en comparación con el geniculado de primates (Price, 1995; Paxinos, 1995).

La gran mayoría de las células aquí ubicadas son de relevo tálamocortical, pero además aquí se encuentra un importante número de interneuronas GABAérgicas (Ohara, 1983 en Price, 1995) similares a las del tálamo de otros mamíferos (Jones, 1985 en Price, 1995). En este respecto, el núcleo geniculado de dorsolateral la rata difiere de la mayoría de los otros núcleos principales del tálamo donde las interneuronas son raras o ausentes (Harris, 1987; Kuroda, 1991; Williams, 1987).

La organización sináptica del núcleo dorsolateral de la rata, guarda similitud con el patrón general de otros mamíferos. Las fibras aferentes sensoriales primarias de la retina terminan como largos botones, con gran número de claras y redondas vesículas sinápticas. Con diversos estudios al respecto se sabe que las fibras córtico-talámicas usan glutamato o aspartato como transmisor (Matute, 1985; Paxinos, 1995). Además, todas las proyecciones tálamocorticales eferentes provenientes del núcleo geniculado dorsolateral son directas hacia el área visual de la corteza primaria. Las fibras están concentradas en la capa IV de la corteza, y en menor cantidad en las capas I y VI (Price, 1995). Las células tálamocorticales pueden ser marcadas con el trazador aspartato, lo que sugiere su uso como neurotransmisor (Price, 1995). Proyecciones muy ligeras han sido reportadas del geniculado dorsolateral hacia las áreas que constituyen la corteza periestriada o área 18, y circundante a V1 ambas medial y lateralmente (Sanderson, 1991).

Tálamo y Epilepsia

El tálamo está principalmente relacionado con las crisis epilépticas generalizadas, en este tipo de crisis se sugiere que la generalización rápida de la actividad epileptiforme se debe a una actividad rítmica de marcapasos del tálamo, sostenida por los circuitos talamocorticales y difundida hacia la corteza por vías talámicas (Murray y Guillery, 2001; Westbrook, 2001). Mediante el estudio de ciertas características electrofisiológicas de la epilepsia y los *husos de sueño*, se ha relacionado al tálamo aún más

con los eventos epileptiformes, en particular al núcleo geniculado y el núcleo reticular del tálamo, este último núcleo está ampliamente implicado en la reverberación de los circuitos talámocorticales (Westbrook, 2001), se sugiere que esta interacción se lleva a cabo de la siguiente manera: la inhibición de las células de relevo talámicas, por interneuronas GABAérgicas, hiperpolariza las neuronas de relevo, eliminando así la inactivación de cierto tipo de canales de Ca^{2+} tipo T (Jahnsen y Llinás R, 1984); estos canales están disponibles para su activación durante la hiperpolarización en las neuronas talámicas de relevo. Esta secuencia de fenómenos provoca una salva de rebote de potenciales de acción, el potencial de acción estimula las neuronas GABAérgicas por una conexión excitadora recíproca (Murray y Guillery, 2001). Los potenciales de acción de las neuronas de relevo también excitan las neuronas corticales y por lo tanto se pueden manifestar en el EEG como un "huso". En otras palabras, las células piramidales de la corteza están conectadas recíprocamente a través de sinapsis excitadoras con neuronas de relevo talámicas. Las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular talámico son excitadas tanto por células piramidales de la corteza como por neuronas talámicas de relevo. A su vez, las neuronas reticulares talámicas inhiben a las neuronas talámicas de relevo (Westbrook, 2001). Mediante el bloqueo de los canales de GABA se facilitarían potenciales post sinápticos en las neuronas de relevo, que tiene como consecuencia un aumento de las salvas de rebote de potenciales de acción, así se manifestaría una actividad similar a una crisis generalizada primaria (Westbrook, 2001).

ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO Y EPILEPSIA

Observaciones empíricas y experimentales en modelos animales y en humanos con epilepsia demostraron el efecto anti-crisis de la ENV (Chase et al., 1966; Chase et al., 1967; Chase y Nakamura, 1968; Hammond et al., 1992; Henry, 2001; McLachlan y Girvin, 1989; Salinsky y Burchiel, 1993). Existen trabajos reportando que la ENV afecta el desarrollo del *kindling eléctrico amigdalino*, retardándolo y provocando que no se presenten crisis generalizadas

(Fernandez-Guardiola et al., 1999; Takaya et al., 1996). La ENV también reduce las crisis inducidas por pentilene-tetrazol aplicado por vía sistémica en perros (Zabara, 1992) y ratas (Woodbury y Woodbury, 1990; Krahl et al., 2003), o por estriquina en corteza de gatos (Zanchetti et al., 1952) y ratas (Stoica y Tudor, 1967), por crema de alumina en corteza de monos (Lockard et al., 1990) y penicilina en corteza de ratas (McLachlan, 1993) (**tabla 4**). La ENV se emplea actualmente en el tratamiento de crisis parciales complejas intratables en humanos (Binnie, 2000; DeGiorgio et al., 2000; Hammond et al., 1990; Iriarte et al., 2002; Uthman et al., 1993). En el cual se usa un protocolo standard de estimulación ENV que consistente en trenes de pulsos cuadrados de 30 segundos de duración, aplicandose un tren cada cinco minutos. Estos parámetros se basan en los resultados obtenidos de modelos animales a pesar de que no siempre sean los parámetros óptimos en los humanos. Otros protocolos de estimulación con ciclos más rápidos también son empleados: siete segundos de ENV a intervalos de 0.3 minutos; ó un minuto de ENV continua en intervalos de 5 min; ó 30 segundos de ENV con 1.8 minutos como intervalo, sin reportes aún de cuál de estos parámetros es el más efectivo (Binnie, 2000; Uthman et al., 1993). Frecuentemente es a través de la retro-alimentación con el paciente como se logra reducir al mínimo las molestias y se obtienen los parámetros óptimos de estimulación, mismos que varían de paciente a paciente (DeGiorgio et al., 2000; Hammond et al., 1990; Iriarte et al., 2002; Uthman et al., 1993).

Posibles mecanismos de acción de la ENV

Se sabe que estados hipersincrónicos en las interacciones corticales y tálamo-corticales subyacen a las crisis en los modelos animales con crisis parciales y generalizadas, (Engel et al., 1998; Hammond, et al., 1992; Lothman et al., 1991; Steriade y Contreras, 1995) se sabe también, que la ENV puede alterar patrones o desincronizar el EEG de animales (Bailey y Bremer, 1938 en Henry, 2001; Chase et al., 1966; Chase et al., 1967; Chase y Nakamura, 1968; Dell y Olson, 1951; Iriarte et al., 2002; Lanska, 2002; Valdés-Cruz et al., 2002; Zanchetti et al., 1952). Zabara, J. fue

el primero en proponer que la ENV podía atenuar las crisis mediante su efecto desincronizante de la actividad electrocerebral (Zabara, 1985). La ENV puede ejercer su efecto por medio de varias vías, una de ellas es a través del sistema activador reticular (Browning, 1987; Lanska, 2002; McLachlan, 1993), por la estimulación de otros nervios (McLachlan, 1993; Lanska, 2002), o por vías noradrenérgicas, ya que la lesión en el locus coeruleus (LC) atenúa el efecto anticrisis (Krahl et al., 1998). Sin embargo, una de las estructuras más relacionadas con el efecto ENV es el núcleo del tracto solitario (NTS) ya que éste es la principal conexión aferente del nervio vago. El NTS proyecta al LC, el núcleo parabraquial, raphe dorsal, núcleo ambiguo, cerebelo, hipotálamo, tálamo, insula y formación reticular medular, las cuales se sabe tienen efectos moduladores de las crisis epilépticas, es importante mencionar que el NTS no proyecta hacia la amígdala pero sí recibe proyecciones del núcleo central amigdalino, (Binnie, 2000; Browning, 1987; McLachlan, 1993; Neuman, 1986). Una posibilidad más son las proyecciones del NTS a través del núcleo parabraquial hacia la sustancia inominata y zona incerta en donde se ha reportado que su estimulación facilita o inhibe la supresión de crisis generalizadas (Binnie, 2000). También se sabe que el efecto por ENV no depende de las fibras tipo C, ya que su destrucción no modifica el efecto de la ENV (Krahl et al., 2001) y que tampoco genera cambios en las descargas espiga-onda de las ratas con epilepsia de ausencia (Dedeurwaerdere et al., 2004) (**Tabla 4**).

Otros efectos reportados por ENV

La ENV además de su capacidad antiepiléptica ha mostrado otros efectos: puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral en áreas de proyección central del nervio vago, esto es, las áreas que procesan información somatosensorial del lado izquierdo y en estructuras límbicas de manera bilaterales (Lanska, 2002). Así como incrementos regionales en el flujo sanguíneo en el tálamo con relación al cambio en la frecuencia de las crisis (Lanska, 2002). También se sabe que la ENV modifica la organización de las fases sueño-vigilia en el gato (Dell y Olson, 1951; Valdés-Cruz et al., 2002), produce

alteraciones cardiacas en ratas, perros (Krahl et al., 2003; Krahl et al., 2003) y en humanos (Asconape et al., 1999; Tatum et al., 1999; Krahl et al., 2003), sin que éstas sean significativas, mientras que en primates no-humanos no se han encontrado alteraciones cardiacas (Lockard et al., 1990). Otros estudios reportan que la ENV no provoca cambios en el EEG de humanos (Hammond et al., 1992; Salinsky y Burchiel, 1993). Es muy importante mencionar que todos estos efectos, al igual que el antiepiléptico, están en estrecha relación con los parámetros de estimulación de la ENV (duración del pulso, frecuencia, amperaje y voltaje) (Binnie, 2000).

Tabla 4

Efectos Antiepilépticos de ENV en Modelos Experimentales		
Autor	Animal	Resultado
1938 Bailey	gato	Induce actividad rápida frontal
1952 Zanchetti	gato	Bloqueo de espigas interictales
1961 Magnes	gato	Desincronización del EEG
1966 Chase	gato	Sincronización y desincronización de EEG en tálamo y cort.
1968 Stoica	gato	Incremento o decremento de espigas corticales
1971 O'Brien	mono	Elicitó potenciales evocados corticales
1977 Puizillout	gato	Induce sueño REM
85-92 Zabara	perro	Abortó crisis
1990 Lockard	mono	Reduce frecuencia de crisis
1991 Woodbury	rata	Reduce la severidad de las crisis
1993 McLachlan	rata	Reduce espigas interictales y duración de las crisis
1999 Fernández Guardiola	gato	Retraso del kindling, sin crisis generalizadas

(Tomada de: Binnie, 2000)

Se presenta un resumen histórico de la investigación con estimulación eléctrica del nervio vago, el animal que se empleó y el resultado obtenido

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La epilepsia es una alteración incurable, sólo se logra su control, en ocasiones a un alto costo de la calidad de vida del paciente. El presente trabajo pretende, por medio de la evaluación de un tratamiento aún en fase experimental, ofrecer una alternativa más efectiva para el control de la epilepsia refractaria de lóbulo temporal que actualmente es la más frecuente en el ser humano. Se busca, así, desarrollar un tratamiento que no afecte la calidad de vida del paciente epiléptico. De acuerdo a la literatura del área la ENV tiene efectos antiepileptogénicos y anticonvulsivantes en varios modelos animales y bajo varios protocolos de inducción de la actividad epileptiforme, no obstante, estos efectos de la ENV no han sido probados en el modelo de epilepsia amigdalina inducido por la aplicación de penicilina a pesar de que este es un modelo de epilepsia del lóbulo temporal, aquí radica la importancia por describir nuevos tratamientos con este modelo. Además, la mayoría de los estudios analizan el efecto de la ENV antes de inducir la actividad epiléptica, es decir, involucran fenómeno de epileptogénesis, analizando el efecto preventivo del tratamiento. En la práctica psicológica clínica y médica esto no es posible, es por eso que el presente estudio tiene como objetivo analizar el efecto de la ENV sobre la actividad epiléptica en un modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal, a través del registro de las espigas epileptiformes posterior a la epileptogénesis.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la actividad epileptiforme en el modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal posterior a la aplicación de penicilina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto en la frecuencia cardiaca por aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Esto nos permitirá confirmar la influencia que tiene el sistema

amigdalino sobre la actividad cardiaca.

2. Evaluar la latencia de aparición de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Con esto describiremos más detalladamente el modelo penicilínico amigdalino.
3. Evaluar la propagación de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Con esto tenemos la certeza de que el tratamiento se aplicará a un sistema bajo estado hipersincrónico.
4. Evaluar la frecuencia de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Así tendremos la certeza de una línea base estable previa a la aplicación del tratamiento.
5. Evaluar la amplitud de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Este indicador mostrará un grado estable de reclutamiento neuronal y confirmará el nivel teórico de difusión de la penicilina.
6. Evaluar el efecto en la frecuencia cardiaca por estimulación mecánica del nervio vago. Así, se descartará que la pura manipulación del nervio vago este generando algún efecto sobre este indicador.
7. Evaluar el efecto de la estimulación mecánica del nervio vago sobre la frecuencia de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Con este indicador se evaluará la posibilidad de que la extracción del nervio vago de su medio fisiológico influya este fenómeno epileptiforme.
8. Evaluar el efecto de la estimulación mecánica del nervio vago

sobre la amplitud de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Con esto se observará si la extracción del nervio vago de su medio fisiológico afecta el nivel de reclutamiento neuronal o difusión.

9. Evaluar el efecto en la frecuencia cardiaca producido por la estimulación eléctrica del nervio vago. Con esto, se confirmará la relación del sistema vagal con el corazón, además de indicar la correcta transmisión del tren eléctrico por la rama cardiaca del nervio vago.
10. Evaluar el efecto en la frecuencia respiratoria producido por la estimulación eléctrica del nervio vago. Con esto, se confirmará la influencia del sistema vagal sobre la frecuencia respiratoria, también, indicará la correcta transmisión del tren eléctrico hacia los núcleos relacionados.
11. Evaluar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la frecuencia de las espigas. Mediante la evaluación de este indicador se describirá el efecto antiepiléptico del tratamiento con ENV.
12. Evaluar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la amplitud de las espigas. Con esto, se observarán posibles cambios ocasionados en el grado de reclutamiento neuronal que provoque el tratamiento.
13. Evaluar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la propagación de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal. Así, describiremos el patrón de dispersión de la actividad sincrónica, además, si existe frecuencia de espigas mayor a la del foco en otra estructura registrada.

VARIABLES

Variable independiente:

Estimulación eléctrica del Nervio Vago

Variables dependientes:

Latencia de aparición de espigas epileptiformes

Propagación de las espigas

Frecuencia de las espigas

Voltaje de espigas

Frecuencia Cardíaca

Frecuencia Respiratoria

MÉTODO

SUJETOS

Se usaron 26 ratas macho de la cepa "Wistar" con un peso corporal entre 250 y 350 gramos, bajo condiciones previas de temperatura ambiental entre 26-28 grados Centígrados, con un ciclo de luz-oscuridad controlado (doce horas de luz y doce de oscuridad) con agua y alimento *ad libitum* y alojadas en cajas de *plexiglass* individuales.

INSTRUMENTOS Y MATERIALES

MATERIAL

Se menciona a continuación, en orden de uso, el material empleado en la anestesia, asepsia del animal e inserción de electrodos a las ratas usadas: jeringas y gasas estériles, rasuradora para pequeñas especies, instrumental quirúrgico básico, taladro dental *Foredom* modelo 21b con fresa de baja velocidad número 2 para trepanar el

cráneo, electrodos epidurales de acero inoxidable en forma de clavo de 4mm de largo y calibre de 0.5mm para colocar sobre cortezas prefrontales, electrodos bipolares hechos con alambre de acero inoxidable aislado electricamente calibre 0.38 mm, cada electrodo tenía una resistencia de entre 90 y 120 K , cánula de acero inoxidable diámetro #20, electrodo bipolar de alambre de plata calibre 0.5 en forma de horquilla con 5.0 mm de separación entre cada punta para montar el nervio vago, cera quirúrgica estéril para hueso *Ethicon* tipo W31G, esponja estéril absorbente marca *Gelfoam*, manómero y polímero de uso dental marca *Nic-Tone*, microjeringa marca *Hamilton* con capacidad de 2 l, electrodo con dos puntas de aguja para inserción subcutánea, una punta a nivel del esternón y otra al nivel de la clavícula para monitoreo de la frecuencia cardiaca, papel fotográfico *Kodak FII* para aplicación de la técnica de ubicación de electrodos.

APARATOS

Aparato estereotáxico marca *David Kopf* serie 1700 con manipuladores modelo 1460-LB para la colocación de los electrodos de registro y estímulo, polígrafo *Grass* modelo 7PCMBB con amplificadores 7P511 y 7P511J para registro de actividad eléctrica de campo y monitoreo del estímulo eléctrico que se aplicaba al nervio vago, un preamplificador *Grass* modelo 7DA-F con tacógrafo 7P4 DF para el registro de la frecuencia cardiaca, estimulador *Grass* S88 y unidad de aislamiento *Grass* PSIU6 para aplicar los estímulos eléctricos al nervio vago, osciloscopio *Tektronix* 5113 como auxiliar en el registro, una bomba de infusión *KdScientific* mod200 para realizar la microinyección de penicilina, un sistema genérico de audio para escuchar la frecuencia cardiaca, criostato *Microm*, ampliadora fotográfica convencional para fotos b/n y computadoras personales tipo PC para el manejo de información y datos.

SUSTANCIAS

Etil carbamato marca *Sigma* número de catalogo U2500, Xilocaína inyetable en solución de 20mg/ml marca *Astra*, penicilina G sódica

marca *Pengesod* en ampolleta de 1'000,000 UI, antisépticos varios (agua oxigenada, alcohol, isodine, benzal, dermoqurit), formaldehído al 10%, pentobarbital sódico, petrolato líquido, solución salina al 0.9 %, solución glucosada además de fijador y revelador *Kodak Dektol* para la ubicación histológica de los electrodos.

PROCEDIMIENTO

PREPARACIÓN QUIRÚRGICA

A todas las ratas se les aplicó una dosis 1.5 gr/kg de uretano (etil carbamato) diluido en 1 ml de solución salina al 9% vía intraperitoneal como anestésico, cuando el animal presentaba una atonía muscular completa se le rasuró las zonas de incisión y los alrededores, esto es, la garganta y la parte superior de la cabeza desde la nuca hasta la parte cercana a la nariz, cuidando siempre no cortar las vibrisas y no lastimar las orejas. A continuación se lavaron y desinfectaron las zonas de incisión con isodine y alcohol, después, se inyectó vía subcutánea xilocaína en los conductos auditivos externos para minimizar las molestias al animal durante el experimento. Los sujetos fueron fijados a un aparato estereotáxico donde se mantuvo la temperatura entre 37-38 C por medio de una plancha térmica. A continuación se insertaron electrodos de aguja subcutáneos para monitorear la frecuencia cardiaca (FC) a nivel del esternón y clavícula.

Por medio de técnicas estereotáxicas se ubicaron los sitios de trepanación en el cráneo de la rata y se hicieron las perforaciones con un taladro dental, posteriormente se insertaron los electrodos siguiendo coordenadas estereotáxicas, en referencia al cero tomado de cada rata mediante el bregma (Paxinos y Watson, 1998). Se colocaron los electrodos en forma de clavo de acero inoxidable epiduralmente en ambas cortezas prefrontales (CxPf). Los electrodos bipolares se digirieron hacia el tálamo, específicamente hacia núcleo geniculado dorsolateral derecho (Ngdl; P, 4.5; L, 3.5; V, 4.8) y una cánula guía hacia el núcleo central de la amígdala del

lóbulo temporal izquierdo (Am; P, 2.0; L, 3.8; V 8.0) misma que se usó para realizar la microinyección de penicilina definida más adelante, además de un electrodo bipolar a esta misma estructura.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

A todas las ratas, inmediatamente después de la colocación de los electrodos en su sitio, se les tomó el registró de la actividad eléctrica de CxPf izquierda en el canal #1 del polígrafo, CxPf derecha en canal #2, Am en canal #3, Ngdl en canal #4 y FC en canal #5 durante un lapso de 15 minutos.

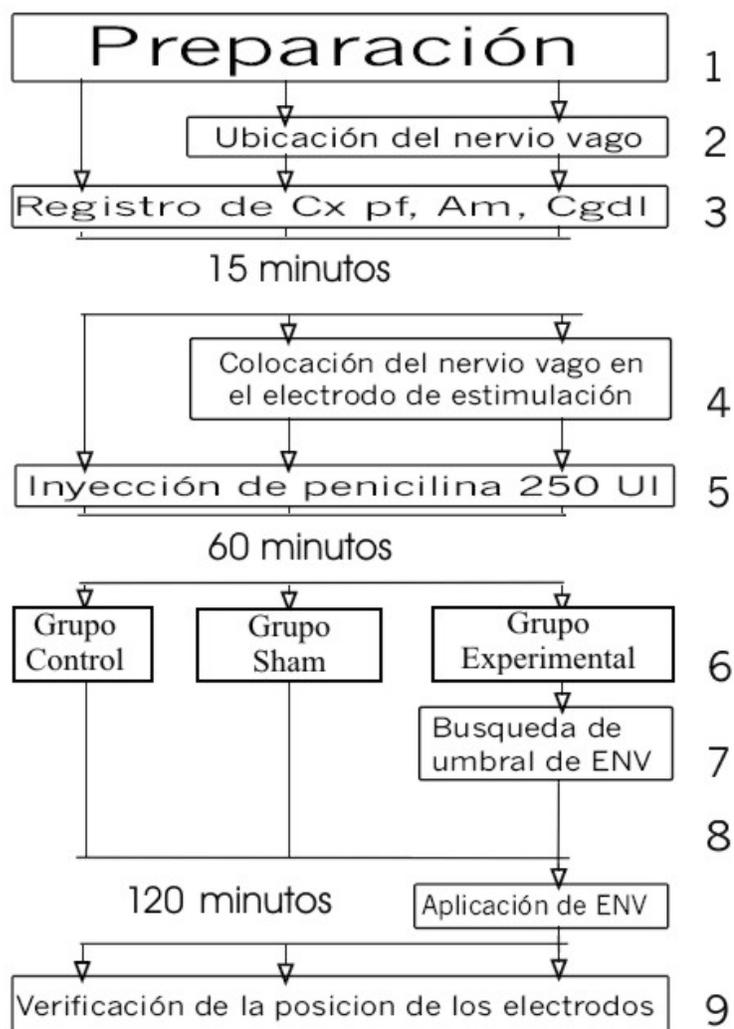
Después de registrar la actividad eléctrica cerebral durante 15 minutos, a todos los animales se les aplicó, por medio de una bomba de infusión y una microjeringa *Hamilton*, la solución de 250 UI de penicilina G sódica disuelta en 1 l de solución salina (0.9%) en la amígdala con una tasa de 1 l/min, únicamente se administró 1 l a cada rata en una sola microinyección.

Los sujetos se dividieron en tres grupos diferentes (**Esquema 1**):

- 1. Grupo Control.** Este grupo tiene el nervio vago intacto. Después de transcurridos 15 minutos de registro base, se aplicó la penicilina y se registró durante 180 min más sin ninguna otra manipulación. (N=7).
- 2. Grupo Sham.** Antes de colocar a los animales en el estereotáxico, se separó el nervio vago izquierdo (NV) de la arteria carotidea a la altura de la laringe y se sujetó, el NV, con dos hilos quirúrgicos, enseguida, el animal fue colocado en el aparato estereotáxico en donde todos los electrodos fueron colocados y se registró la actividad eléctrica cerebral y cardiaca por 15 minutos. Entonces se efectuó la microinyección de Pn, transcurridos 60 minutos se colocó el electrodo para estimular el NV, el cual descendió a través de una incisión previamente hecha junto a las vertebrales cervicales (con dirección dorso ventral) mediante

un micromanipulador. Con ayuda de los hilos quirúrgicos que sujetaban al NV, éste se montó en el electrodo de estimulación (entonces los hilos fueron retirados). En este grupo, el nervio vago solamente se mantuvo montado en el electrodo de estimulación, pero no se aplicó tren de estimulación eléctrica alguno (definido más adelante), lo anterior con el fin de evaluar el posible efecto de la manipulación mecánica del nervio. La actividad electrográfica de las diferentes áreas cerebrales y corazón se registró al igual que todos los grupos, durante 180 min. (N=6).

3. **Grupo Experimental.** En este grupo se registró la actividad eléctrica por 15 minutos, al cabo de los cuales se aplicó la Pn, 60 minutos después el nervio vago se montó en el electrodo de estimulación con el mismo procedimiento arriba descrito (Grupo Sham) con la diferencia que a este grupo sí se le aplicó tratamiento con ENV. La ENV consiste en trenes de pulsos cuadrados; se aplican 20 trenes con intervalos de 5 minutos entre cada uno (Henry, 2001; Murphy y Pediat VNS Study Grp, 1999; Zanchetti et al., 1952). Los parámetros de cada tren son los siguientes: 0.5 milisegundos de duración de cada pulso; frecuencia de 30 Hertz y voltaje que varía según el umbral de respuesta de cada rata de entre 1 a 4 mV (**Figura 9**) (Fernandez-Guardiola et al., 1999). Para encontrar el voltaje umbral de ENV (Fernandez-Guardiola et al., 1999) se aplicaban trenes con los mismos parámetros arriba mencionados (0.5 ms; 30 Hz) pero de sólo 20 segundos de largo con pausas de 60 segundos entre cada tren, cada vez que se aplicaba un tren de búsqueda, se aumentaba gradualmente 0.2 mV el voltaje hasta observar cambios en la FC y frecuencia respiratoria (FR); una vez encontrado este umbral se redujo 0.2 mV los pulsos y se comenzó con la primera de las 20 ENVs que recibió cada rata de este grupo (N=8).



Esquema 1.

Se presenta el procedimiento de todo el experimento: 1, la limpieza y anestesia del animal; 2, únicamente al Grupo Sham y al Grupo Experimental se les ubicó quirúrgicamente el nervio vago; 3, Colocación de electrodos e inicio del registro EEG de todas las estructuras mencionadas; 4, después de 15 minutos de registro EEG se monta el nervio vago en el electrodo de estimulación; 5, a todos los animales se les microinyecta 250 UI de penicilina en la amígdala; 6, se dividen en grupos; 7, se establece el voltaje de estimulación únicamente para el Grupo Experimental; 8, se aplican 20 ENV al Grupo Experimental; 9, todos los animales son sacrificados después de 180 minutos de registro y se verifica el sitio de colocación de cada electrodo.

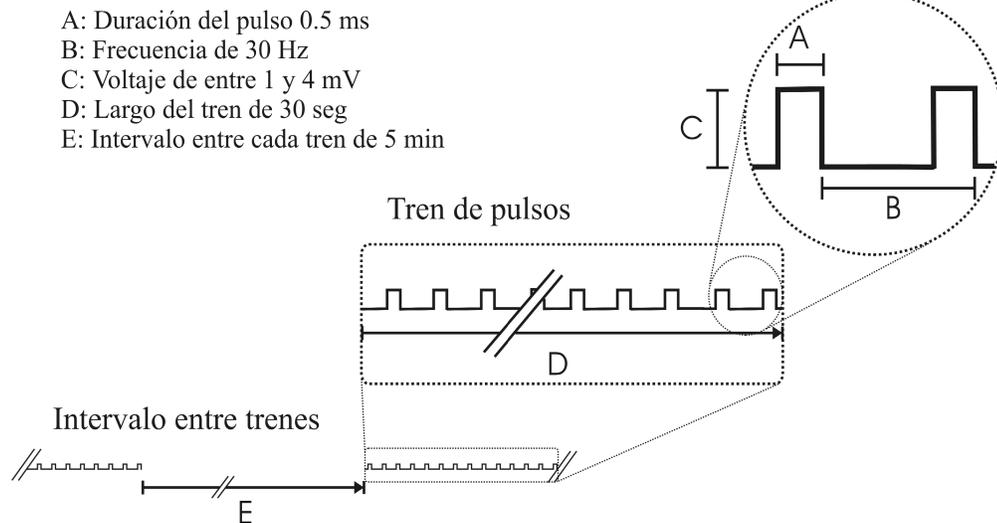


Figura 9

Se muestra de manera esquemática los parámetros implicados en la ENV, los valores indicados corresponden a los usados en el presente trabajo.

La duración total del registro fue de 180 min por tratarse del tiempo en que se puede ver la actividad epileptiforme de una dosis de 250 UI de penicilina. Esto se determinó mediante la aplicación previa de dicha dosis en ratas piloto. Al final de cada experimento a cada electrodo de registro en cada una de las ratas, se les aplicó corriente (100 A, durante 30 segundos) para marcar el tejido nervioso aledaño a la punta del electrodo. Después, las ratas se retiraron del estereotáxico para ser perfundidas vía cardiaca con formaldehído al 10%, posteriormente se extrajeron manualmente los cerebros y se cortaron en un criostato a -16 C en rebanadas coronales de 100 m, los cortes que mostraron las trayectorias de descenso de los electrodos se montaron en portaobjetos y se colocaron en una ampliadora fotográfica, se expusieron de 10-30 segundos sobre papel fotográfico (Kodak FII) para obtener la impresión que más tarde se cotejaría de manera visual (Guzmán-Flores et al., 1958) con el atlas estereotáxico (Paxinos y Watson, 1998).

ANÁLISIS DE DATOS

En el presente estudio únicamente se consideraron para el análisis de resultados a las ratas que tenían los electrodos ubicados en los sitios correctos, es decir: el núcleo central de la amígdala, y el núcleo geniculado dorsolateral del tálamo.

Análisis de la actividad electrofisiológica (frecuencia, amplitud y propagación)

En el caso del Grupo Experimental (recordemos que es una ENV cada 5 minutos, hasta completar 20 ENVs), se analizó la actividad electrofisiológica durante tres ventanas temporales de 30 segundos cada una, las cuales se registraron antes, durante e inmediatamente después de cada una de las 20 ENVs, lo cual nos da un total de 20 periodos de 90 segundos cada uno, divididos en "Antes", "Durante" y "Después". En cada uno de estos periodos se midió la frecuencia de espigas epileptiformes en el canal correspondiente a la amígdala. Para los Grupos Control y Sham, en donde no se aplica ENV, las ventanas Antes, Durante y Después no tienen diferencias experimentales por lo cual son sólo "etiquetas" para distinguir los periodos correspondientes con el fin de realizar las comparaciones estadísticas correspondientes.

En los tres grupos (Grupo Control, Grupo Sham y Grupo Experimental) el total de segundos analizados fue de 90, de esta forma se logró contrastar el Grupo Control y Grupo Sham contra el Grupo Experimental en los mismos tiempos y con las mismas ventanas temporales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Considerando la variabilidad en el registro electrofisiológico de cada uno de los sujetos y el tamaño de las muestras, se aplicó un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal Wallis) para efectuar comparaciones entre los tres grupos y la prueba de Fridman para

datos relacionados en las comparaciones intragrupo dentro del Grupo Experimental (Ferrán-Aranz, 2001; García-Peña, 1988; Siegel, 1985), esto se llevó a cabo mediante el uso del programa estadístico SPSS © v 11.0

En el Objetivo 4, para evaluar la frecuencia de las espigas epileptiformes producidas por la aplicación de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal se aplicó la prueba de Kruskal Wallis.

En el Objetivo 7, para evaluar el efecto de la estimulación mecánica del nervio vago sobre la frecuencia de las espigas epileptiformes, se compararon el grupo Sham contra el Grupo control mediante la prueba U de Man-Whitney.

En el Objetivo 11, para evaluar el efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la frecuencia de las espigas, se aplicaron pruebas para datos relacionados y para datos no relacionados de la siguiente forma:

Datos Relacionados: cuando se analizaron, dentro del Grupo Experimental, las tres diferentes ventas llamadas Antes, Durante y Después, se empleó la prueba de Fridman, posteriormente se aplicó la prueba de Wilcoxon. *Datos no relacionados:* cuando se hicieron las comparaciones de la frecuencia entre el Grupo Experimental, Sham y Control se empleó la prueba de Kruskal Wallis.

RESULTADOS

1. Verificación histológica de los electrodos

Para todos los casos analizados se verificó que los electrodos y cánula se ubicaran en los sitios correctos, a continuación se muestra un esquema representativo de la localización de los electrodos en amígdala central (Am) y núcleo geniculado dorsolateral (Ngdl) (**Figura 10**).

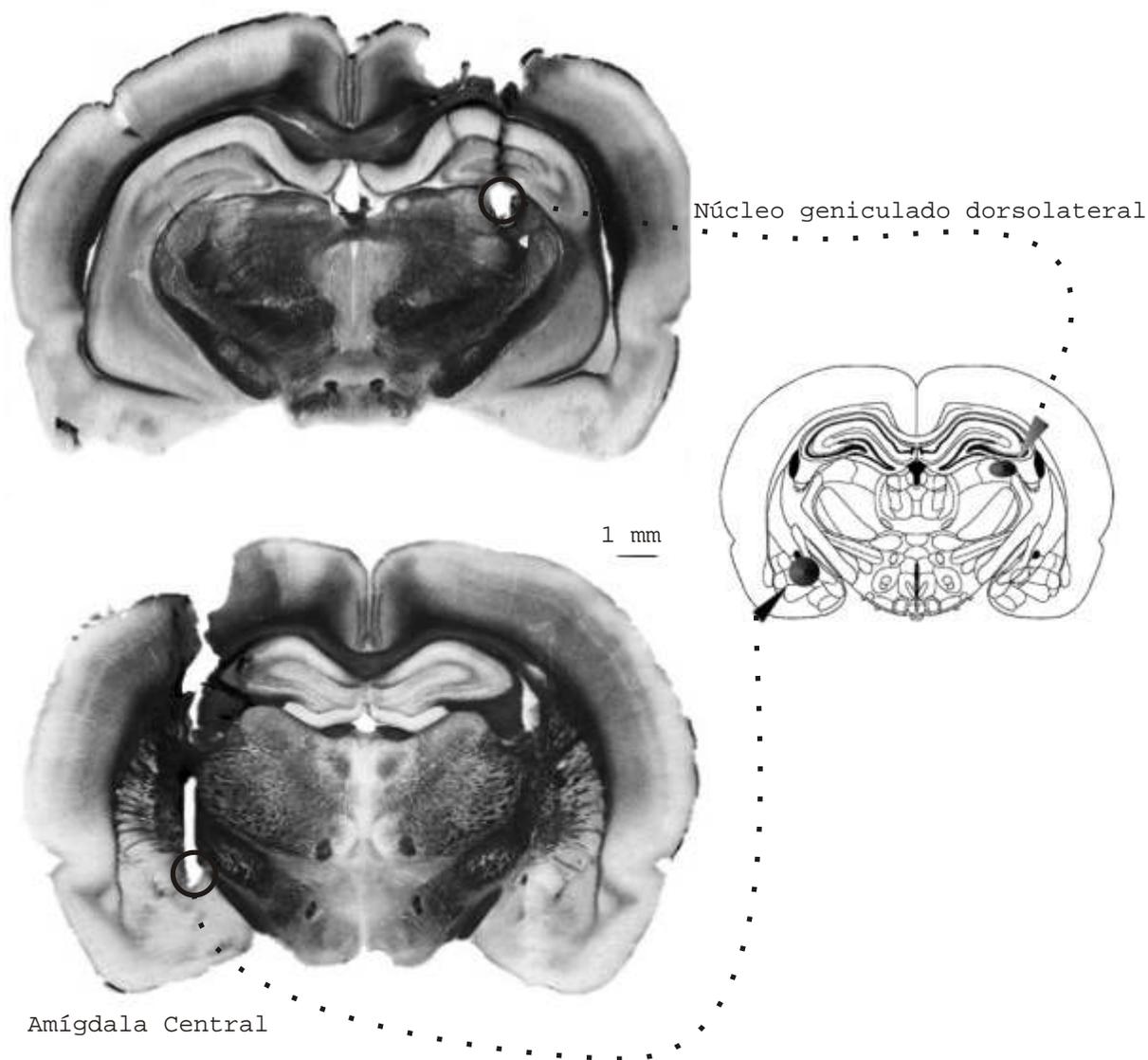


Figura 10

Se muestran cortes coronales representativos de las zonas en las que fueron colocados los electrodos de registro subcorticales, la flecha negra señala la amígdala del lóbulo temporal, núcleo central y la flecha gris indica el núcleo geniculado dorsolateral. El esquema de la izquierda es una representación gráfica que muestra ambos sitios.

2. Efectos producidos por la aplicación de penicilina en amígdala

La microinyección de penicilina en la amígdala produjo un aumento gradual de la frecuencia cardiaca, llevándola de 230 ppm hasta 250 ppm transcurridos aproximadamente 1-3 minutos después de la aplicación, sin ser estos datos estadísticamente significativos.

2.1. Inducción de actividad epileptiforme por aplicación de penicilina en amígdala

Después de 1-3 minutos de efectuada la microinyección de penicilina se observó en la amígdala el inicio de las espigas epileptiformes con una frecuencia estable, a este periodo entre la inyección de penicilina y el inicio de las espigas se le conoce como "latencia de aparición" (**Figura 11**).

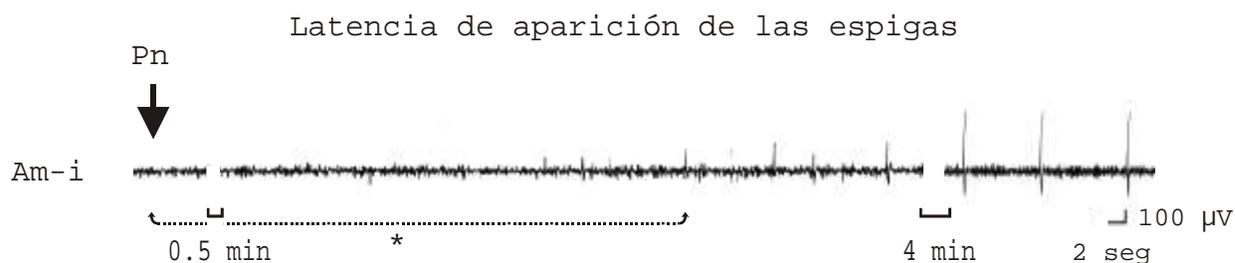


Figura 11

La flecha indica el momento de aplicación de 250 UI de Pn en la amígdala del lóbulo temporal. Aproximadamente al minuto es posible observar las espigas epileptiformes de bajo voltaje, mismas que paulatinamente incrementaron su voltaje. Después de cinco minutos de iniciada la actividad, las espigas epileptiformes presentaron un voltaje amplio y estable durante todo el registro (180 minutos). Am-i, Amígdala del lóbulo temporal izquierdo. * latencia de aparición de espigas.

Como muestra la figura 12, la actividad de tipo epiléptico originada en la amígdala izquierda se propagó de forma progresiva hacia los otros sitios de registro. Pasados en promedio 15 minutos, la actividad se observó en ambos hemisferios, llegando al núcleo geniculado dorsolateral derecho entre los 5 y 20 minutos. Inicialmente la actividad se observó en la corteza prefrontal izquierda o ipsilateral, después en la corteza prefrontal derecha hasta llegar al tálamo contralateral en la mayoría de los casos.

Efecto por Aplicación de Pn en Amígdala

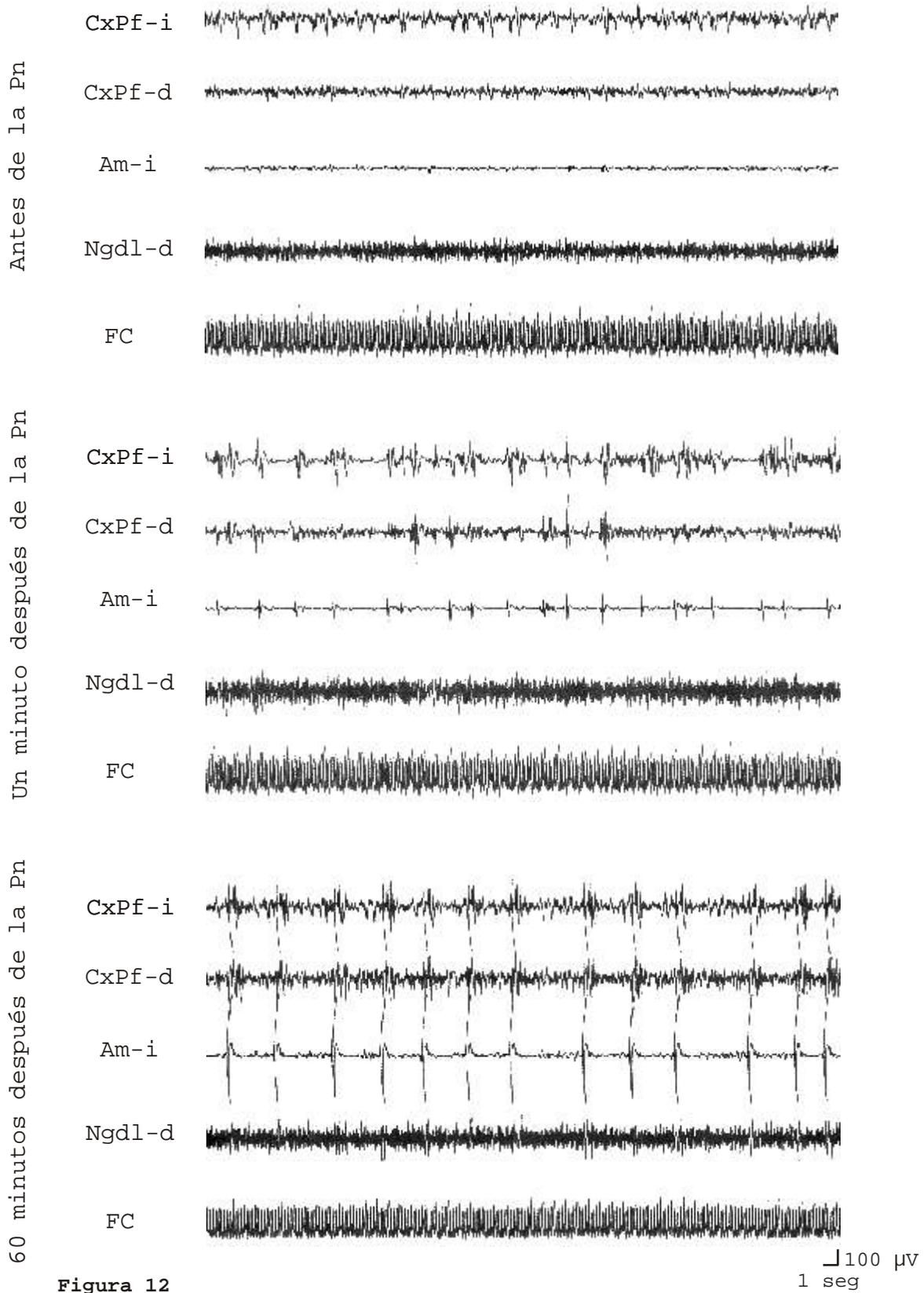
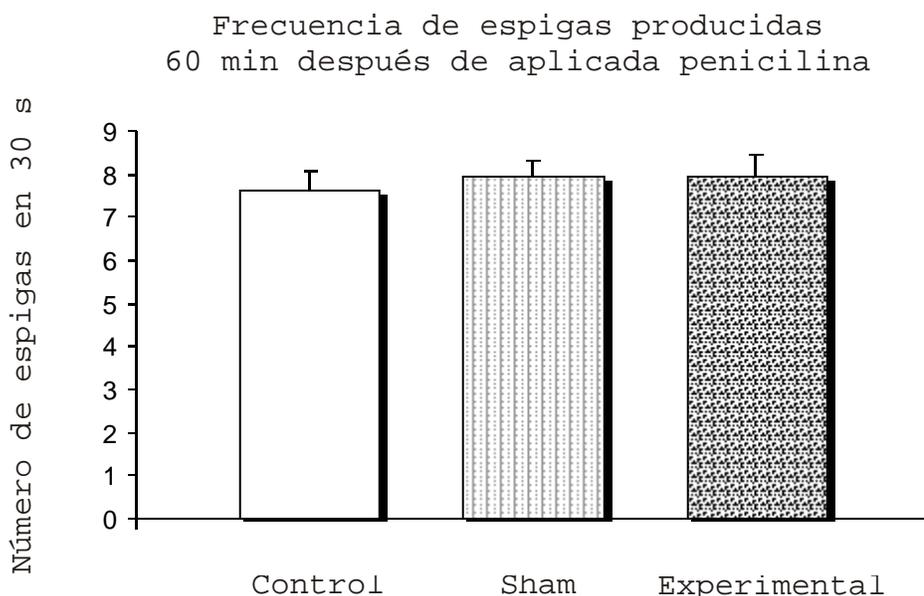


Figura 12

Se muestra un registro representativo del efecto de la aplicación de 250 UI de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal izquierdo. En la primer sección se observan las condiciones basales de la actividad neuronal de campo en los cuatro canales registrados, en el segundo panel se observan las espigas epileptiformes iniciales, aún de bajo voltaje y frecuencia inestable a comparación del tercer panel en donde se aprecia mayor voltaje. CxPf-i, corteza prefrontal izquierda; CxPf-d, corteza prefrontal derecha; Am-i, amígdala izquierda; Ngdl-d, núcleo geniculado dorsolateral; FC, frecuencia cardiaca.

La aplicación de penicilina en la amígdala central produjo, a los 60 minutos, un promedio de 7.6 ± 0.48 para el Grupo Control; 7.9 ± 0.38 para el Grupo Sham y 7.9 ± 0.47 para el Grupo Experimental. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, por lo que se considera una línea base estable (Gráfica 1).

**Gráfica 1**

Número de espigas epileptiformes, en 30 segundos, en el grupo Control, Sham y Experimental 60 minutos después de aplicada la penicilina en la amígdala. Se presentan las medias y las barras de error corresponden a la desviación entandar.

La amplitud inicial de las espigas fue de entre 180-260 μV , durante los 180 minutos de registro aumentó paulatinamente hasta llegar entre los 640-700 μV . (**Ver Figura 12**).

3. Efecto nulo de la manipulación mecánica del Nervio Vago

No se registró diferencia alguna en la frecuencia cardiaca, producto de la estimulación mecánica del nervio vago.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo Sham (estimulación mecánica del nervio vago) y el Grupo Control (ver Figura 13 y Gráfica 4) por lo cual podemos asegurar que la manipulación mecánica del nervio vago no afecta la actividad epiléptica inducida por penicilina.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente con la amplitud de las espigas epileptiformes, entre el Grupo Control y Grupo Sham. El voltaje registrado fue de entre 180-260 μV al inicio del registro, aumentando gradualmente hasta llegar a un máximo de 640-700 μV (**Figura 13**).

Estimulación mecánica del nervio vago

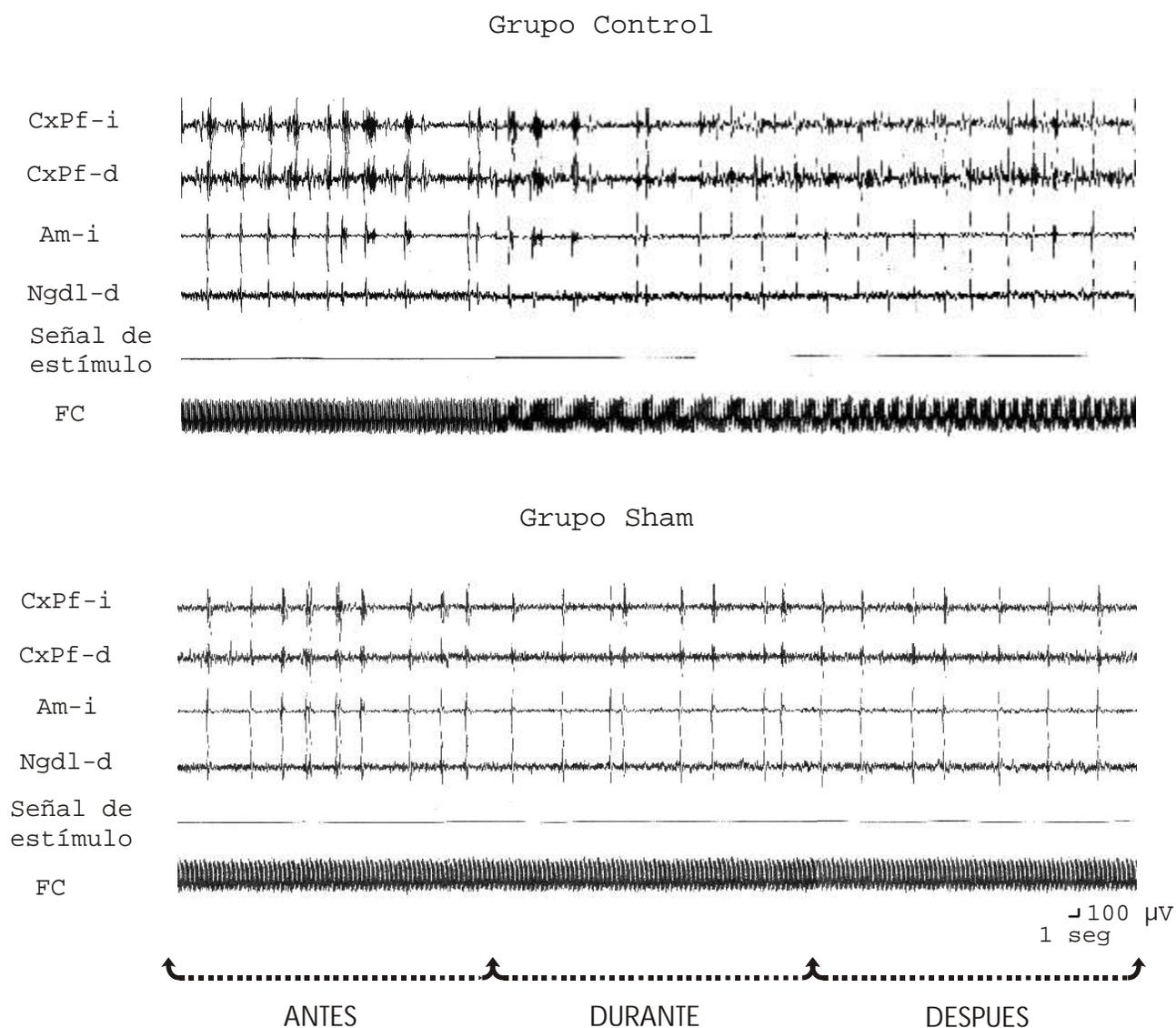


Figura 13

Se presenta la actividad electrofisiológica del Grupo Control y Grupo Sham durante una ventana de 90 segundos, dividida en tres periodos, llamados Antes, Durante y Después para simular el protocolo de estimulación del Grupo Experimental, en este lapso no se encuentran variaciones ni en la frecuencia ni en el voltaje registrado en el Grupo Sham con respecto al Grupo Control. Nomenclatura como en la Figura 12.

4. Efectos periféricos de la ENV

La ENV disminuyó la frecuencia cardiaca (aumentada previamente por la penicilina) de 250 ppm hasta 230 ppm únicamente durante los 30 segundos que duraba cada una de las 20 ENVs, sin ser estos datos estadísticamente significativos.

Durante la búsqueda del umbral de la ENV frecuentemente se provocaron apneas que desaparecían con el cese del tren de estimulación, pero estas variaciones en la frecuencia respiratoria ya no se presentaron durante las subsecuentes 20 ENVs, debido a que el voltaje de estimulación se disminuyó en 0.2 mV.

A pesar de las condiciones de anestesia del animal, era posible apreciar durante cada ENV una o varias respuestas motoras como deglución o movimiento del maxilar inferior o lengüeteo y algunas veces movimientos ligeros de extremidades anteriores y contracción abdominal, así como contracción muscular en la zona colindante con el electrodo de estimulación.

4.1 Efecto de la ENV sobre la actividad epileptiforme

4.1.1 Comparaciones intragrupo de la frecuencia o número de espigas en la amígdala

En la **figura 14** se presenta un registro EEG representativo para el Grupo Sham y uno para el Grupo Experimental, en donde se observa la ligera disminución en la frecuencia de las espigas epileptiformes durante la ENV.

Efecto de la ENV sobre la frecuencia de espigas

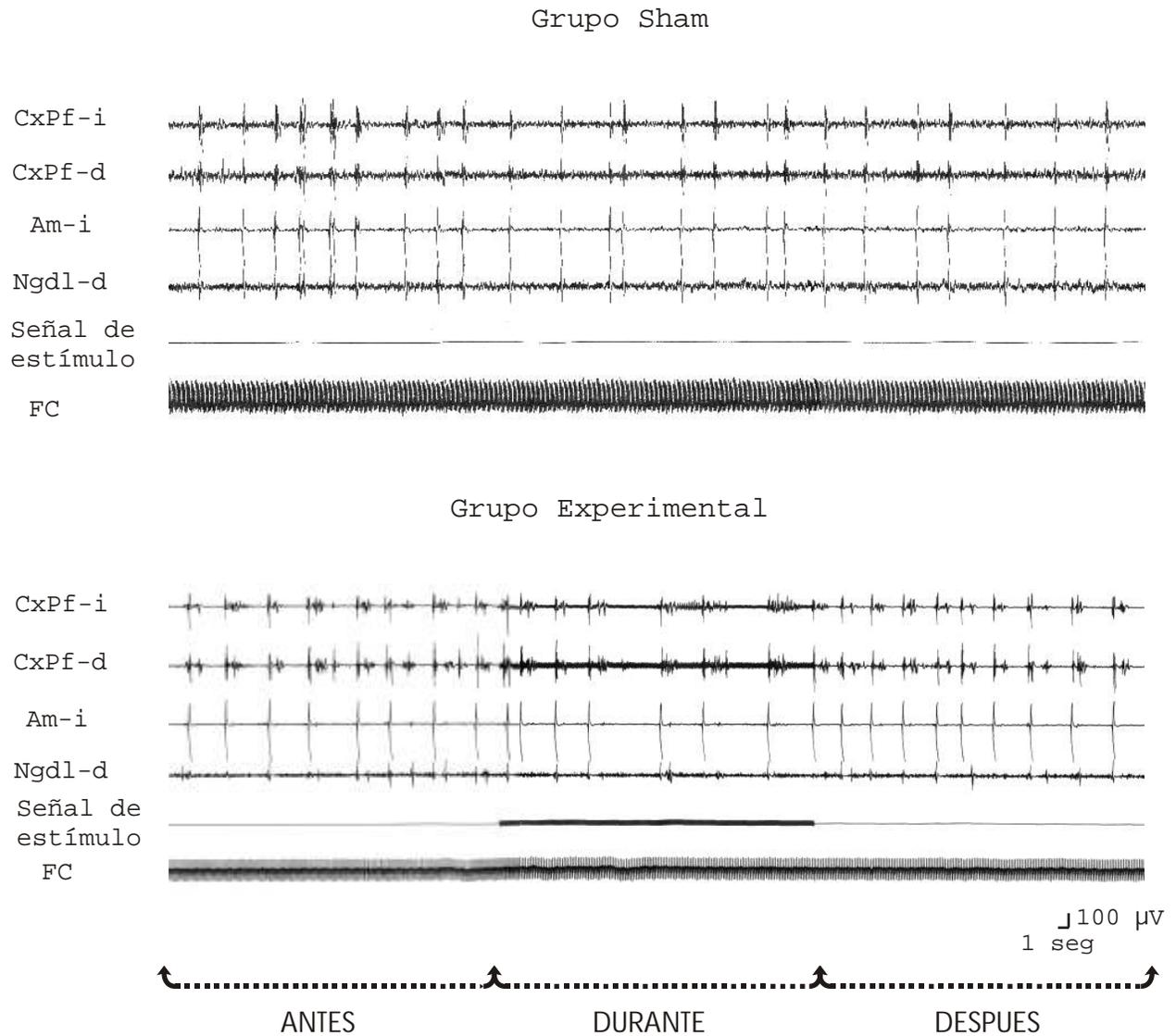
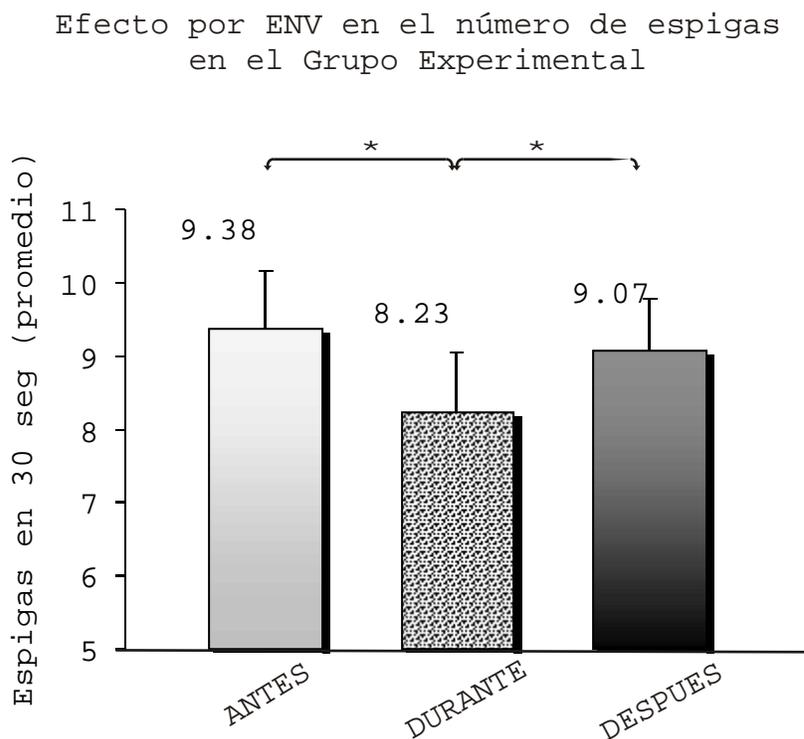


Figura 14

Ejemplo del registro de actividad eléctrica cerebral del Grupo Sham comparado con el Grupo Experimental. Se indican los periodos considerados para el conteo de las espigas, *Antes*, *Durante* y *Después* de la ENV. Nomenclatura como en la Figura 12.

En el Grupo Experimental el número promedio de espigas epileptiformes (o frecuencia promedio) obtenido en los 30 segundos previos a la aplicación de ENV, fue de 9.38 ± 2.19 , en la segunda ventana de 30 segundos (durante la ENV), fue de 8.23 ± 2.26 , por último, en la tercer ventana de 30 segundos inmediatamente después de la ENV se obtuvo un promedio de 9.07 ± 2.04 . Los cambios en el número de espigas epileptiformes en la ventana durante la ENV en el Grupo Experimental fueron estadísticamente significativos ($Z = -2.5$, $p < 0.05$) en comparación con las ventanas *Antes* y *Después* de la ENV (**Gráfica 2**).



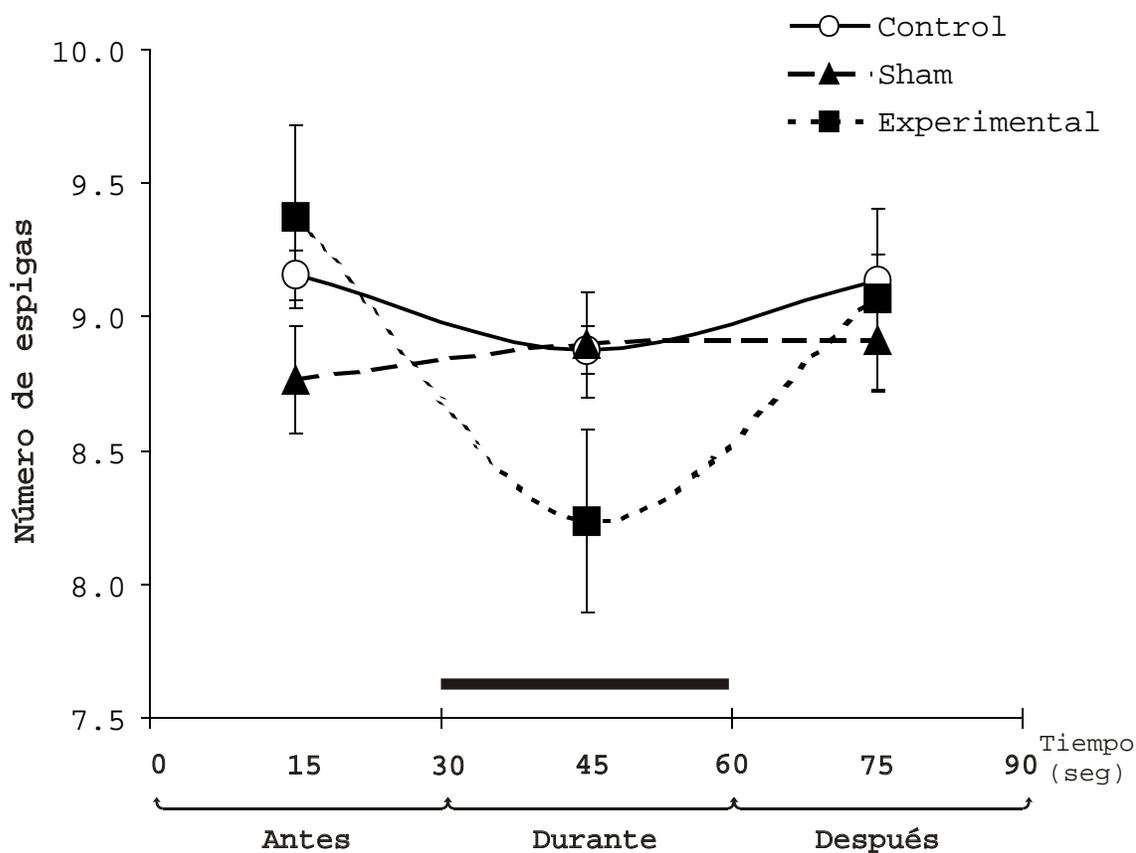
Gráfica 2

Frecuencia de las espigas epileptiformes en la amígdala para el Grupo Experimental. Se presenta el promedio del número de espigas (medidas en intervalos de 30 segundos) de las 20 ventanas antes, durante y después de la ENV. $*=p<0.05$.

4.1.2 Comparación intergrupos del efecto de la ENV sobre la frecuencia de las espigas epileptiformes.

La comparación del efecto de la ENV sobre la actividad epileptiforme en el Grupo Experimental con respecto al Grupo Control y Sham se obtuvieron los siguientes resultados (**Gráfica 3**): a pesar de que la ENV produjo un decremento en el número de espigas comparada con las ventanas antes y después en el mismo grupo, este decremento no fue significativo cuando se comparó con el grupo intacto (Control) y el grupo de estimulación mecánica del nervio vago (Sham).

Efecto por ENV en el número de espigas entre grupos



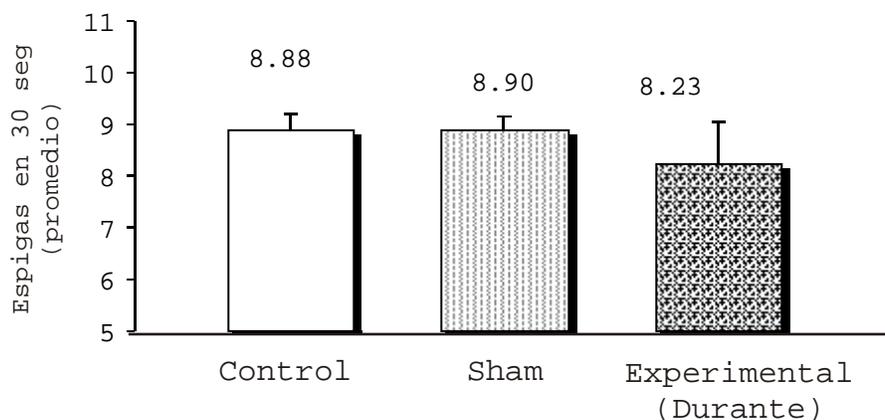
Gráfica 3

Se muestran los promedios y el error estandard en el número de espigas epileptiformes para cada grupo, durante los 90 segundos de análisis, la gráfica presenta el promedio de las 20 ventanas analizadas en los tres grupos, nótese la disminución en el Grupo Experimental durante la ENV. La barra horizontal negra indica el periodo en el cual se está aplicando ENV.

El Grupo Experimental presentó una disminución en el número de espigas epileptiformes en comparación con el Grupo Control del 7.3% (de 8.88 ± 1.1 a 8.23 ± 2.26 espigas en 30 segundos) y de 7.5% con respecto al Grupo Sham (de 8.9 ± 0.4 a 8.23 ± 2.26 espigas en 30 segundos) sin llegar a ser estadísticamente significativa (**Gráfica 4**).

El Grupo Sham comparado con el Grupo Control no presentó diferencias en el número de espigas epileptiformes.

Número de espigas en cada grupo durante la ENV



Gráfica 4

Se presenta el promedio del número de espigas epileptiformes en los tres grupos: Grupo Control, Grupo Sham y Grupo Experimental. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

4.1.3. Sobre el voltaje de las espigas en la amígdala

En el Grupo Experimental no se observó cambio en el voltaje de las espigas cuando se aplicó la ENV ó comparado con periodos previos o posteriores inmediatos (**Figura 14**).

5 Efecto de la ENV sobre la propagación de la actividad epiléptica

Aproximadamente tres minutos después de la aparición de la actividad epileptiforme en la amígdala izquierda se empezaron a registrar espigas en la corteza prefrontal izquierda, dos minutos después en corteza prefrontal derecha y al cabo de 5 minutos se registraron en núcleo geniculado dorsolateral derecho, este orden de propagación fue similar para los tres grupos (**Figura 15**).

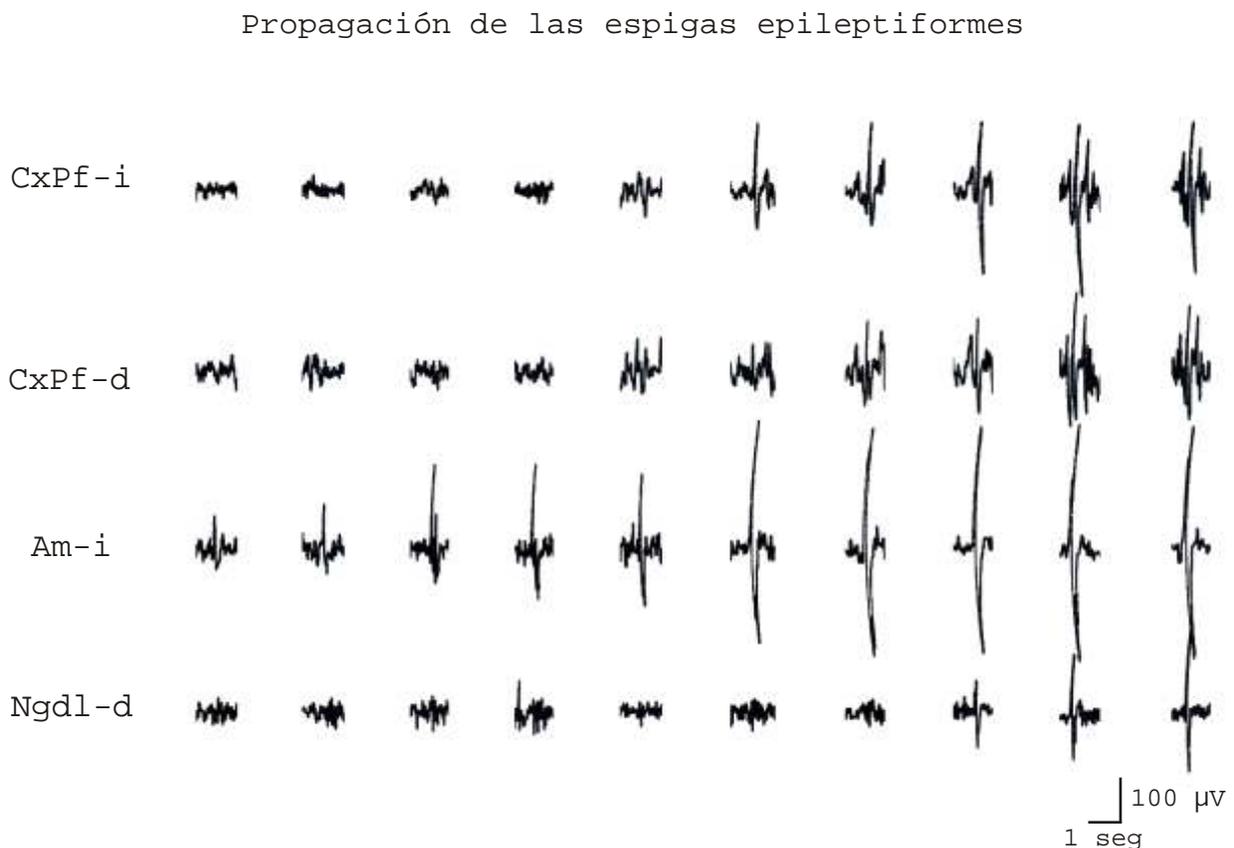
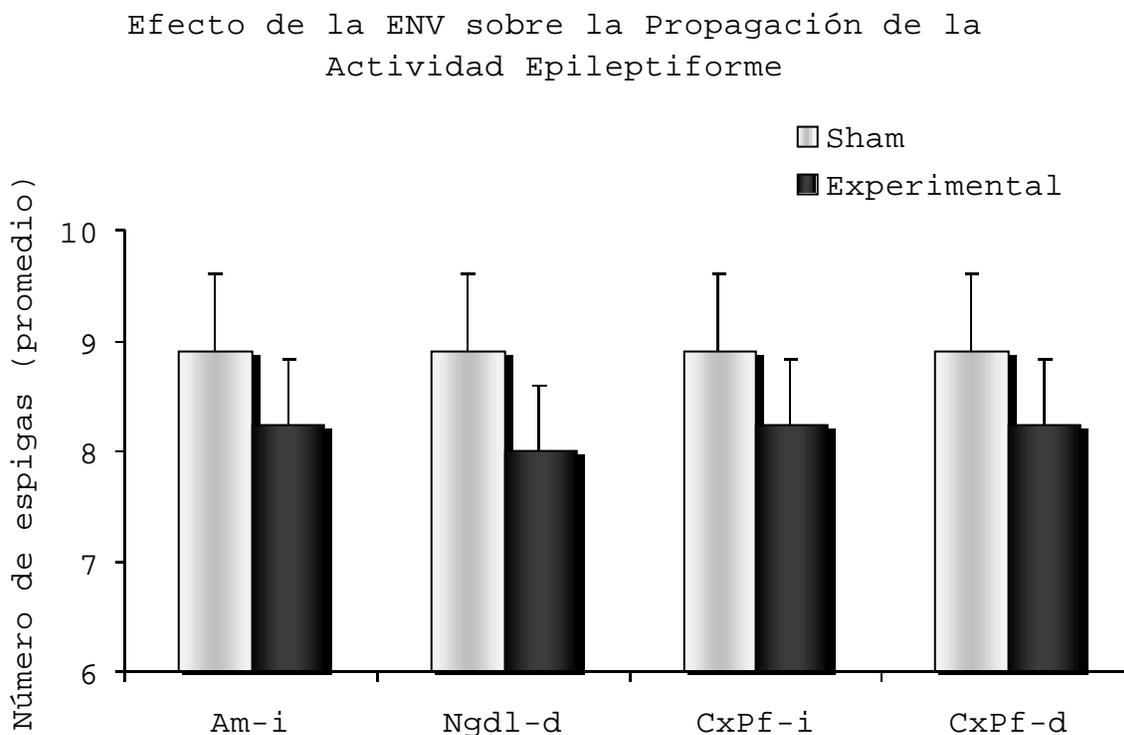


Figura 15

Se muestra un registro representativo de la propagación de las espigas epileptiformes generadas inicialmente en la amígdala por la microinyección de penicilina. Nótese como la actividad epileptiforme se presenta primero en la amígdala, después en las cortezas y posteriormente en el tálamo. Los ejemplos fueron tomados de la misma rata con intervalos de aproximadamente 3 minutos a excepción de las primeras dos espigas que corresponden ambas al primer minuto. Nomenclatura como en la Figura 12.

Una vez propagada la actividad en todas las zonas registradas, la aparición de espigas en las cortezas prefrontales correspondió uno a uno con el número de espigas en amígdala, esto es, que una espiga epileptiforme registrada en amígdala se registraba también en ambas cortezas prefrontales en igual número tanto en el Grupo Control como en el Grupo Sham (8.9 ± 0.7 promedio de número de espigas en 30 segundos). En el Grupo Experimental la propagación en geniculado disminuyó levemente de un promedio de 8.23 ± 0.6 en amígdala y ambas cortezas prefrontales a 8.1 ± 0.6 , estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Gráfica 5**).



Gráfica 5

Se muestra el promedio del número de espigas epileptiformes medido en las diferentes áreas cerebrales. En el Grupo Sham no se observaron diferencias significativas en ninguna estructura. En el Grupo Experimental se registró sólo leve descenso del promedio en el núcleo geniculado dorsolateral sin ser estadísticamente significativo. Nomenclatura como en la Figura 12.

DISCUSIÓN

1. Aumento de la frecuencia cardiaca por aplicación de penicilina en la amígdala

La amígdala está asociada con las respuestas vegetativas que se presentan en diferentes paradigmas de condicionamiento, entre ellas, se observan cambios en la presión sanguínea y tasa cardiaca (Sha et al., 2003). No obstante que la aplicación de penicilina en la amígdala no provocó cambios significativos en la frecuencia cardiaca en el presente estudio, las variaciones observadas nos ayudan a confirmar cierta influencia de la amígdala con el ritmo cardiaco. Se debe considerar la posibilidad de que las vías anatómicas del sistema vagal estén afectando el ritmo cardiaco, pero, dirigido por la amígdala. Además, la amígdala se relaciona directamente con el corazón por medio del núcleo central y mediante el NB, cerebro medio, puente y médula (en donde se incluyen al NMDV y NTS) (Dong et al., 2001, Veening et al., 1984 en Sha et al., 2003). Al igual que en la literatura, en el presente estudio se observó un aumento en la frecuencia cardiaca, pero no de manera estadísticamente significativa. Dichas variaciones, de hecho, decrementaban paulatinamente en algunos casos. Con estos indicadores se pudo inferir, antes de aplicar técnicas de localización de electrodos, la correcta aplicación de la penicilina en el complejo amigdalino y comprobar lo reportado en estudios previos.

2. Latencia de aparición de espigas

El modelo de epilepsia experimental penicilínico es ampliamente usado de manera sistémica o cortical (Fernandez-Guardiola et al., 1995; Martinez et al., 2000; Martinez et al., 1997; Fernandez-Guardiola, 1992; Gloor et al., 1977; McLachlan, 1993) pero en el presente trabajo se aplicó de forma subcortical, lo cual está poco documentado (Fernandez-Guardiola et al., 1995; Pankova et al., 1999a), esto significa necesariamente latencias y procesos de

propagación distintos y dependientes de la vía de aplicación del agente epileptógeno. Además, la penicilina no es epileptogénica en cualquier parte del cerebro, los reportes indican que los núcleos medial, central y basal de la amígdala sí lo son cuando se trata de la aplicación *in situ* (Fernandez-Guardiola et al., 1976). La penicilina es un antagonista inespecífico al receptor GABA_A en tanto que el núcleo central de la amígdala es principalmente GABAceptivo (Pitkanen y Jolkkonen et al., 2000; Sha et al., 2003) y las espigas epileptiformes son indicadores de la interacción esperada entre el agente y el sitio de aplicación. El tiempo que transcurre entre la microinyección de la penicilina y el inicio las espigas epileptiformes, o *latencia de aparición* (junto con la amplitud), es un indicador del grado de reclutamiento neuronal que la penicilina ejerce desde el punto de aplicación, confirmando la interacción y conexiones del núcleo central amigdalino. La latencia de aparición de espigas fue en promedio de 1-3 minutos el cual es un dato congruente con los reportes anteriores, también está documentado que la difusión de la penicilina en volúmenes de un microlitro es de aproximadamente 1 mm por hora (Martinez et al., 2000) por lo cual, aunado a las pruebas de ubicación de electrodos (Guzman-Flores et al., 1958) nos muestra datos que provienen con certeza del núcleo central amigdalino.

3. Propagación de las espigas epileptiformes previa a la ENV

Alrededor de 15 minutos después de la microinyección de penicilina en amígdala, fue posible observar las espigas epileptiformes en todas las estructuras registradas con una consistencia en su propagación de 1:1 con respecto a las espigas originadas en la amígdala. El número de espigas epileptiformes se evaluó en el canal de la amígdala con mayor facilidad al ser éste el canal con más amplio voltaje. El tipo de propagación 1:1 es un indicador del estado de hiperexcitabilidad bajo el cual se encuentra el sistema, manifestado mediante la hipersincronía de la actividad eléctrica en todo el cerebro, estado que perduró por aproximadamente 240 minutos, a partir de este tiempo la actividad epileptiforme decremента rápidamente hasta desaparecer por completo. Con este

tipo de propagación se tuvo la certeza de que el tratamiento con ENV se aplicaría a una epilepsia sin crisis, pero ya ha afectado al sistema por completo tal y como ocurre en la práctica clínica.

4. Frecuencia de las espigas epileptiformes previa a la ENV

La frecuencia no fue estable dentro de los primeros 5 minutos posteriores a la primer espiga. Las primeras espigas, registradas únicamente en la amígdala, fueron esporádicas, pero después se estabilizaron y así permanecieron durante todo el registro. Dicha inestabilidad inicial en las espigas, es propia del modelo penicilínico, en la literatura se reportan latencias similares, (Fernandez-Guardiola et al., 1991; Fernandez-Guardiola et al., 1995) probablemente debido a los mecanismos de difusión del agente en el tejido nervioso y epileptogénesis, así mismo, es importante recalcar que la actividad hipersincrónica requiere alcanzar estructuras clave en el tallo cerebral y tálamo para favorecer el estado generalizado de la actividad epileptiforme. Una vez propagada la frecuencia, ésta fue estable en los 3 grupos (Control, Sham y Experimental) lo que nos indica una línea base confiable previa al inicio de la ENV. Con esto, tenemos la certeza de que los 3 grupos usados en el presente estudio responden de igual manera a la aplicación de penicilina independientemente de la manipulación quirúrgica previa al tratamiento con ENV.

5. Amplitud de espigas epileptiformes en el Grupo Control

La amplitud registrada de las espigas epileptiformes fue congruente con la literatura (Martínez et al., 2000) alcanzando en un inicio una amplitud de entre 180-260 V en los primeros 15 minutos de registro, justo cuando la actividad está propagándose. Después aumentó hasta estabilizarse en 640-700 V, estos valores se mantuvieron constantes lo que nos indica un número estable de neuronas reclutadas, participantes en la hipersincronización iniciada en la amígdala central por la microinyección de penicilina.

6. Frecuencia cardiaca en el Grupo Sham

No se registró diferencia alguna en la frecuencia cardiaca, previa o posterior a la colocación del nervio vago en el electrodo de estimulación. Esto nos indica que un estímulo mecánico tónico, como lo fue colocar el nervio vago en el electrodo, y la aplicación de trenes eléctricos (ENV) no provocan la misma respuesta en términos de la frecuencia cardiaca.

7. Frecuencia de las espigas epileptiformes en el Grupo Sham y Control

Entre el Grupo Control y Grupo Sham no se encontró un cambio significativo de la frecuencia de las espigas, con esto podemos descartar un efecto de tipo "mecánico" al manipular el nervio vago sin aplicar estímulos eléctricos, ya que los valores de las frecuencias de espigas entre un grupo que tenía el nervio vago intacto (Grupo Control) y un grupo con el nervio vago aislado y montado en un electrodo de estimulación (Grupo Sham), no presentan diferencia alguna, en otras palabras, un nervio vago intacto y un nervio vago montado en un electrodo no produce cambio en los indicadores evaluados en este punto.

8. Amplitud de las espigas epileptiformes en el Grupo Sham y Control

Se ha reportado que la ENV puede afectar la amplitud de las espigas epileptiformes, así, la ENV desfacilita el evento epiléptico, probablemente afectando el reclutamiento neuronal en el foco. En el presente estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud de las espigas epileptiformes entre el Grupo Control y Grupo Sham, ni posterior al montaje del nervio vago en el electrodo de estimulación. Con esto se confirma que al extraer al nervio vago de su medio fisiológico y al montarlo en el electrodo de estimulación, se observan, en el modelo penicilínico, las mismas características que en un organismo con el nervio vago intacto. Con esto se demuestra que el efecto que se pudiera obtener

al aplicar voltaje al nervio vago en el Grupo Experimental, sería únicamente resultado del estímulo eléctrico.

9. Cambios en la frecuencia cardiaca por aplicación de ENV

Con la aplicación de ENV se encontraron variaciones en la frecuencia cardiaca, mismos que no persistieron más tiempo del correspondiente a los treinta segundos de cada ENV. La disminución discreta en la frecuencia cardiaca que se detectó, al igual que el incremento ocasionado por aplicación de penicilina, no fueron estadísticamente significativos. Este resultado era esperado y está justificado anatómicamente debido a que el nervio vago izquierdo inerva predominantemente el nodo atrioventricular (Ardell y Randall, 1986 en Krahl et al., 2003; Saper, 1990 en Henry, 2001). Historicamente desde los primeros reportes de intervenciones con estimulación vagal y electricidad, se mencionan bradicardias ocasionales y arritmias (Corning, 1884 en Lanska, 2002). A pesar de que no fueron significativos los cambios, eran de esperar encontrar una respuesta en la frecuencia. La variación cardiaca es un indicador de ENV (Corning, 1883, Henry et al 1998 y 1999, Asconape et al., 1999, Tatum et al., 1999 en Lanska, 2002; Dell y Olson, 1951; Krahl et al., 2003; Valdes-Cruz et al., 2002). Este dato fue confirmado también durante el proceso de detección de umbral.

En el presente trabajo la variación en la frecuencia cardiaca encontrada durante la ENV corresponde a una disminución. Es probable que algunos núcleos como el NMDV y NTS ya estaban siendo afectados por la actividad epileptiforme originada en la amígdala y, a pesar de que no se registraban directamente estas áreas, la propagación observada de las espigas epileptiformes respalda la posibilidad de que estos núcleos si estuvieran siendo afectados por la hipersincronización nerviosa, lo cual, no fue factor para que la ENV no afectara al corazón. Cabe mencionar que el cambio fue de aproximadamente 10% en la frecuencia cardiaca y transitorio, únicamente en el lapso de tiempo en el cual se estaba aplicando cada ENV (*Durante*). Esto sugiere predominancia de estímulos de naturaleza eléctrica aplicados directamente al nervio vago, sobre

un estímulo de naturaleza química en el núcleo central de la amígdala, sin dejar de lado que el NMDV y NTS poseen mayor cantidad de fibras vagales que fibras provenientes de la amígdala. Dicho con otras palabras, tanto el NMDV y el NTS son estructuras más relacionadas con el sistema vagal que con el sistema amigdalino.

10. Variaciones inducidas por ENV en la frecuencia respiratoria

Estudios anatómicos confirman que el sistema vagal es capaz de influir al ritmo respiratorio por medio de sus proyecciones del NPB, que parten del NTS (Paxinos, 1995), entonces, puede el NTS (parte caudal) ser la estructura que modifique el patrón respiratorio. Adicionalmente, el área postrema (AP) es otra región relacionada en la coordinación de reflejos cardiovasculares, renovasculares y la respiración, ésta, es una estructura también relacionada con el efecto ENV ya que posee densas proyecciones hacia el NTS, NPB, NMDV y NAMB (Henry, 2001). En el presente estudio se provocaron apneas únicamente con las ENVs destinadas a fijar el voltaje umbral. Durante el tratamiento con ENV se observó un leve aumento en la frecuencia respiratoria. En resumen, al aplicar ENV se produjo un efecto dual, provocando apneas o aumentos en la frecuencia respiratoria (evaluados de manera visual). Lo anterior nos confirma la relación del nervio vago con núcleos implicados en diferentes procesos, en este caso particular, la frecuencia respiratoria.

10.1. Respuestas motoras por ENV

Fue posible apreciar durante cada ENV una o varias respuestas motoras tales como deglución, movimiento del maxilar inferior y lengüeteo, algunas veces ligeros movimientos de extremidades anteriores y contracciones abdominales repetidas. Tanto el nervio vago como la amígdala son estructuras que poseen un correlato motor (Nieuwenhuys et al., 1998 y Parent, 1996 en Henry, 2001; Paxinos, 1995) sin embargo, fue únicamente durante cada ENV que se observaron respuestas motoras y no por efecto de la penicilina aplicada en amígdala, considerando, claro, la condición de

anestesia del animal y la obvia ausencia de paroxismos y/o mioclonias.

El nervio vago es de tipo motor además de sensorial, por lo tanto, las respuestas motoras por aplicación de trenes de pulsos cuadrados indican la activación del NMDV y NTS, los cuales están relacionados con movimiento. El NTS se asocia con movimientos vegetativos, pero puede también influir directamente la actividad de neuronas efectoras parasimpáticas y simpáticas, motoneuronas de nervios craneales y sistemas motores complementarios de postura y coordinación (Paxinos, 1995). El NMDV se asocia con eferentes vagales que inervan el músculo estriado de la faringe además de las vísceras torácico-abdominales (Brodal, 1981; Foley y DuBois, 1937 en Henry, 2001). Una vez más, con estos datos, se definen las vías y estructuras asociadas con la ENV, confirmando un nivel más complejo de integración en el cual se aprecian múltiples estructuras relacionadas, pero algunas con mayor preponderancia, capaces de provocar respuestas motoras aún en animales anestesiados.

11. Efecto de la ENV sobre el número de espigas epileptiformes

11.1 Comparación intragrupo: Grupo Experimental

En el presente estudio el único dato estadísticamente significativo se observó en el Grupo Experimental de manera intragrupo. La ENV disminuyó la frecuencia de espigas únicamente con respecto a los 30 segundos previos (*Antes*) en un 13.03%, así como contra el periodo *Después* en 9.3%. En otras palabras, la ENV sólo disminuyó la frecuencia de espigas mientras se aplicaba el tren de pulsos al nervio vago, una vez terminado cada uno de los 20 trenes (ENVs), el número de espigas regresaba al valor previo a la ENV. En este caso, la ENV, fue capaz de afectar a los sistemas que afectarían directamente la frecuencia de espigas, disminuyéndolas. Si consideramos que las estructuras participantes pueden ser núcleos implicados en la generación o supresión de ritmos cerebrales, que reciben proyecciones tanto del sistema amigdalino como del sistema

vagal, tenemos que considerar que el estímulo eléctrico mostró predominancia pero no permanencia, por lo tanto, no fue observable un cambio duradero o sostenido en la frecuencia de las espigas epileptiformes, aún en ausencia del estímulo eléctrico o tren (ENV).

11.2 Comparación intergrupos

Al realizar una comparación intergrupo de la frecuencia total de espigas epileptiformes no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, a pesar que, el Grupo Experimental en su periodo denominado *Durante*, presentó una tendencia a disminuir la frecuencia de espigas. La ENV no fue capaz de promover los mecanismos de inhibición necesarios para contrarrestar el estado hipersincrónico cerebral. Probablemente la ENV debe alcanzar a activar estos mecanismos cerebrales antes de que sean afectados del todo por la actividad epiléptica.

A pesar de existir amplia bibliografía referente a la ENV como tratamiento de las crisis epilépticas, ningún estudio plantea el efecto de la ENV sobre un modelo de epilepsia totalmente difundido en el cerebro con el modelo penicilínico en la amígdala del lóbulo temporal. En el presente estudio se indujo actividad epileptiforme y se registró por 60 minutos sin tratamiento alguno, buscando que el proceso epiléptico se propagara por todo el cerebro, una vez dado lo anterior, se dio inicio con el tratamiento de ENV, encontrándose que la frecuencia de espigas era sensible al tratamiento pero únicamente mientras éste estaba físicamente presente.

Dados los dos puntos anteriores, debemos considerar:

- a) La vía de administración del agente epileptógeno: mientras otros modelos que emplean la penicilina cortical o sistémica, encuentran resultados favorables para la ENV como tratamiento antiepiléptico con efecto duradero, el presente estudio no encontró este tipo de efecto ya que la disminución de espigas

únicamente se observó en presencia del tratamiento ENV. La microinyección de penicilina en la amígdala del lóbulo temporal es poco estudiada, no obstante que es un modelo confiable de epilepsia del lóbulo temporal, la cual, es la epilepsia más frecuente en el humano. El núcleo central de la amígdala, en sus dos subdivisiones, está implicado con gran cantidad de sistemas y núcleos, entre ellos, el sistema vagal con el cual comparte varias estructuras, dificultando así, la descripción del proceso.

- b) El tiempo en el cual se aplique el tratamiento antiepiléptico: un proceso epiléptico, durante su instalación o propagación en el sistema nervioso central, es diferente en sus características a una epilepsia ya propagada en el cerebro. A pesar de que se emplee la misma sustancia como agente epileptógeno, los tiempos de epileptogénesis y propagación, así como las manifestaciones conductuales, cambian. La posible efectividad de la ENV como tratamiento antiepiléptico, es afectada de manera importante por el momento temporal del proceso de epileptogénesis y/o propagación del organismo en el cual se aplica. Siendo más sensible al presente tratamiento una epilepsia que aún no logra propagarse.

12. Efecto de la ENV sobre la amplitud de las espigas

La amplitud de las espigas epileptiformes, 180-260 hasta 640-700 micro voltios, fue similar a la reportada por la literatura (Martinez et al., 2000). De lo anterior podemos inferir que durante la ENV no se produjo un aumento o disminución en el número de neuronas reclutadas durante la hipersincronización producto de la penicilina en la amígdala. Dicha estabilidad en la amplitud de las espigas se presentó en todas las estructuras registradas, por lo tanto, el reclutamiento neuronal no presentó cambios como resultado de la ENV, ni de la acción de sus aferentes.

13. Efecto de la ENV sobre la propagación de las espigas

La propagación inicial se presentó en el orden reportado y congruente con la literatura (Martinez et al., 2000), esto es, de forma temporofrontal ipsilateral y contralateral subsecuentemente, en un lapso de aproximadamente 15 minutos, llegando hasta el núcleo geniculado dorsolateral derecho entre 5 y 20 min después de aplicada la penicilina en amígdala izquierda. Debido a que no se observaron cambios en la propagación de las espigas en ninguna estructura registrada entre el Grupo Control, el Grupo Sham y el Grupo Experimental, podemos inferir que la ENV no modificó la transmisión de la actividad hipersincrónica iniciada en la amígdala. Tampoco se observó que alguna de las estructura presentara una frecuencia de espigas mayor o significativamente menor a la del foco por el tratamiento con ENV. En la literatura se refiere como práctica común aplicar ENV previa o simultánea a la administración del agente epileptógeno (Fernandez-Guardiola et al., 1999; Krahl et al., 2003; Takaya et al., 1996; Lockard et al., 1990; Stoica y Tudor, 1967; McLachlan, 1993; Woodbury y Woodbury, 1990; Zabara, 1992; Zanchetti et al., 1952), lo cual permite modificar la propagación antes de que ésta se desarrolle como tal, muy probablemente a través del tálamo, que fue la única estructura que, en el presente trabajo, presentó una ligera tendencia al cambio no significativa.

Participación del tálamo

En este punto es importante mencionar al tálamo como estructura central en el procesamiento de las entradas sensoriales y su parte motora ubicada en el núcleo ventrolateral (Amaral, 2001; Murray y Guillery, 2001; Price, 1995), el cual transmite de los ganglios basales, al cerebelo y corteza motora. Las relaciones de la amígdala con el nervio vago y el tálamo se encuentran ampliamente documentadas (Henry, 2001; Sha et al., 2003; Price, 1995; Paxinos, 1995): en tanto la amígdala recibe entradas talámicas en sus núcleos central, basal y medial, es el mismo complejo amigdalino el que envía fibras hacia el tálamo por medio del núcleo medial.

Adicionalmente, mediante el registro de las espigas epileptiformes en el núcleo geniculado dorsolateral y, recordando que este núcleo tiene sus principales conexiones recíprocas con el núcleo reticular del tálamo, se puede inferir amplia participación de células talámicas. Para el caso del nervio vago, se sabe que el NTS, el NPB y el núcleo trigeminal espinal proyectan al tálamo: el NTS proyecta al tálamo posteroventral y paraventricular, el NPB proyecta a los núcleos intralaminares y la porción parvicelular del núcleo posteromedial ventral (Bertram et al., 2001). Con base en estos datos debemos considerar al tálamo como un complejo de núcleos altamente relacionado con el proceso aquí estudiado. Si bien, en el presente trabajo no se estudia el evento ictal, el tálamo no deja de ser importante en la transmisión de cada espiga epileptiforme que provienen de nivel subcortical hacia la corteza. En el presente trabajo se sugiere que el tálamo podría mediar la excitación de la penicilina en la amígdala por un lado, y la estimulación eléctrica del nervio vago por otro, ambos convergiendo talámicamente. En otras palabras, en el tálamo, particularmente en el núcleo reticular, convergen dos tipos de estímulo. Uno, la penicilina como estímulo de origen químico, que produce hiperexcitación que se manifiesta como un estado hipersincrónico indicado por las espigas epileptiformes, y dos, el estímulo eléctrico desincronizador que es la ENV, por lo tanto, desfacilita la presencia de un estado hipersincrónico.

Participación del tallo cerebral e interacción tallo-cerebro anterior.

En la literatura sobre ENV se refiere al NTS como una de las estructuras involucradas, la cual es también blanco de fibras provenientes del núcleo central amigdalino. El NTS es uno de los principales núcleos implicados con el nervio vago (Henry, 2001) y es muy importante resaltar al LC y al NPB como sus principales aferencias, dado que también el LC recibe fibras del núcleo central amigdalino y el NPB fibras recíprocas (Silveira et al., 1998). Es así como el NTS queda en un papel clave dentro del efecto ENV pero no único, para lo cual se pueden inferir varios puntos que implican

al tallo cerebral dentro de las posibles explicaciones a los resultados:

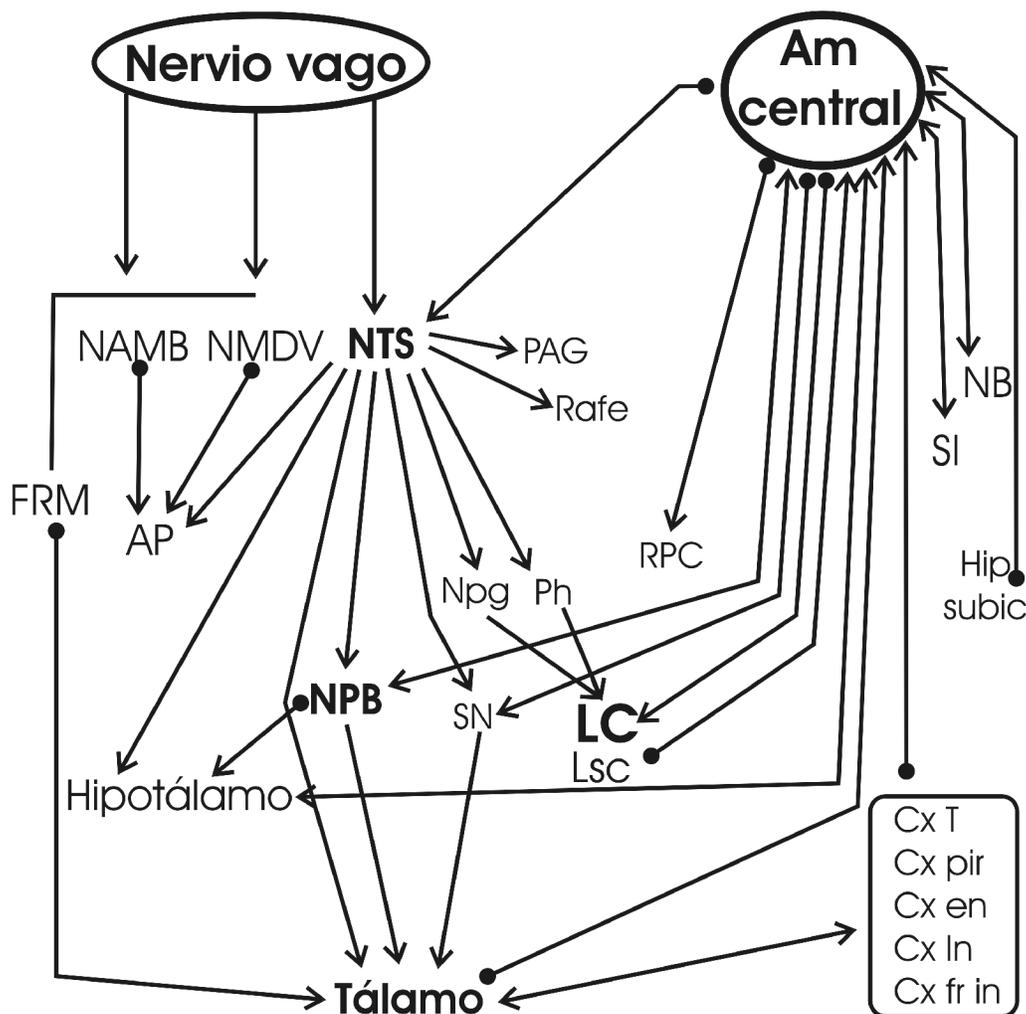
Primero: el Área Postrema (AP) recibe sinapsis aferentes del nervio vago, proyecta densamente al NTS y al NPB entre otros, pero además funciona como un núcleo autonómico participante en el control del fluido sanguíneo (Henry, 2001). Históricamente la ENV tiene su origen en los estudios de flujo sanguíneo cerebral (Lanska, 2002) las variaciones de este flujo por ENV ya se han reportado (Henry, 2001; Lanska, 2002), se sabe que puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral en áreas de proyección central del nervio vago y en el tálamo, presumiblemente con interacción del AP, esto nos permite acentuar además, la participación del tálamo, al considerar un aumento en el flujo sanguíneo como indicador de actividad neuronal, en particular del tálamo y de los circuitos cortico-talámicos por consiguiente.

Segundo: mediante las proyecciones que tiene el NTS hacia la amígdala, en específico el núcleo central (Henry, 2001), se ejerce una interacción entre los dos tipos de estímulo nuevamente, la penicilina sincronizando la actividad eléctrica de las neuronas amigdalinas y el NTS estimulado de forma indirecta mediante ENV, colocando al NTS como otro punto de cruce para las dos estructuras estimuladas (amígdala y nervio vago), pero ahora a nivel de médula oblongada, (previamente se describió como otro punto de cruce al tálamo). Es también por medio de la amígdala que el NTS adquiere acceso directo a circuitos límbicos corteza entorrinal - hipocampo - amígdala, produciendo un efecto difuso en múltiples estructuras implicadas con la sincronización producida por la penicilina.

Tercero: El NPB es el principal receptor de fibras provenientes del NTS (Henry, 2001), adicionalmente, este núcleo envía fibras al tálamo (núcleos intralaminares principalmente), la amígdala (núcleo central, y basolateral entre otros), corteza infralímbica y corteza prefrontal lateral entre otras (Paxinos, 1995). Por lo tanto este núcleo se ve implicado de manera general con el sistema vagal, la amígdala, el tálamo y la corteza, estructura clave como una posible

explicación de la disminución en la frecuencia de espigas producto de ENV (**Esquema 2**).

Cuarto: El NTS proyecta hacia el LC mediante dos vías principales, una es por medio del núcleo paragigantocelular cuyas sinapsis emplean aminoácidos excitadores y la otra es mediante el núcleo prepositus hipogloso cuyas sinapsis son inhibitorias, utilizan GABA (Henry, 2001). De tal manera que la ENV puede estimular partes excitadoras e inhibitorias a este nivel (**Esquema 2**) simultáneamente y resultar en un efecto "neutro", sin embargo, el LC juega un papel complejo en el presente modelo; esta estructura cuenta con gran variedad de estudios en relación con la epilepsia y la ENV, además, posee conexiones con el núcleo central de la amígdala (Amaral, 1992; Davis et al., 2001; Price et al., 1987; Sha et al., 2003). También se sabe que al estimular el LC (con agonistas o eléctricamente) se bloquea el efecto epileptogénico de la penicilina sistémica (Ferraro et al., 1994; Sullivan y Osorio, 1991), en tanto que si se lesiona, facilita el efecto de la penicilina en amígdala (Pankova et al., 1999) y atenúa el efecto por ENV (Krahl et al., 1998). En el tálamo, el LC está relacionado con el núcleo geniculado dorsolateral, al cual envía proyecciones (Paxinos, 1995) y se reporta supresión de crisis ocasionada por destrucción de neuronas noradrenérgicas (Westbrook, 2001). Por todo lo anterior, el LC influye la actividad de la amígdala, precisamente del núcleo central, pero el LC es también blanco del NTS, por lo tanto, está siendo afectado por cada ENV. Por su capacidad de bloquear las crisis, es el LC el núcleo que sobresale como la estructura preponderante en la disminución de la frecuencia de espigas epileptiformes de la amígdala, ocasionada transitoriamente por ENV en el presente trabajo (**Esquema 2**).



Esquema 2

Se muestran las principales vías anatómicas por medio de las cuales tienen interacción el sistema vagal y la amígdala.

Abreviaturas

Am	amígdala del lóbulo temp	NAMB	núcleo ambiguo
AP	área postrema	NB	núcleo bed
BN	n bed de la estria termin	NMDV	núcleo motor dorsal del vago
Cx en	corteza entorinal	NPB	núcleo parabraquial
Cx fr in	corteza frontal insular	Npg	núcleo paragigantocelular
Cx in	corteza de la ínsula	NTS	núcleo del tracto solitario
Cx pir	corteza piriforme	PAG	materia gris periacueductal
Cx t	corteza temporal	Ph	núcleo prepositus
FRM	form retic mesencefálica	SN	sustancia nigra
Hip	hipocampo	RPC	n retic caudal del puente
LC	locus ceruleus	SI	sustancia inominata
Lsc	locus subceruleus	Subic	subiculum

CONCLUSIONES

- La microinyección de penicilina en el núcleo central de la amígdala del lóbulo temporal aumenta la frecuencia cardiaca de manera no significativa.
- La latencia de aparición de espigas epileptiformes en la amígdala fue en promedio de 1-3 minutos.
- Dentro de los 15 minutos posteriores a la microinyección de penicilina, las espigas epileptiformes se propagaron a todas las estructuras registradas con una consistencia de 1:1 con respecto a la amígdala, esta actividad se mantuvo durante todo el tiempo de registro.
- La frecuencia de las espigas epileptiformes se estabilizó posterior a los 5 minutos de iniciada la actividad en la amígdala.
- La amplitud de las espigas epileptiformes en la amígdala, en los primeros 15 minutos, fue de entre 180-260 V, después aumentó hasta estabilizarse en 640-700 V.
- No hay diferencia estadísticamente significativa en la amplitud de las espigas epileptiformes entre el Grupo Control y el grupo con estimulación mecánica del nervio vago (Grupo Sham) lo cual muestra la naturaleza inocua de la estimulación mecánica del nervio vago sobre las espigas epileptiformes.

- En relación al efecto de la ENV sobre el número de espigas epileptiformes, la comparación intragrupo efectuada en el Grupo Experimental, mostró lo siguiente:

El tratamiento con ENV, aplicado 60 minutos después de iniciada la actividad epileptiforme, disminuyó la frecuencia de espigas con respecto a los 30 segundos previos (*Antes*) en un 13.03%, así como con respecto al periodo *Después* en 9.3%. Con el cese de cada uno de los 20 trenes (ENVs) el número de espigas regresaba al valor previo a la ENV. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

- En relación al efecto de la ENV sobre el número de espigas epileptiformes, la comparación intergrupos, mostró lo siguiente:

La frecuencia total de espigas epileptiformes no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos (Control, Sham y Experimental). El Grupo Experimental, en su periodo denominado *Durante*, presentó una tendencia no significativa a disminuir la frecuencia de espigas.

- La amplitud de las espigas epileptiformes no varió ni antes ni después, en ninguna estructura registrada, como resultado de la ENV.

LIMITACIONES

La complejidad de estructuras es basta, y la capacidad de discernir entre los efectos se ve limitada por cuestiones metodológica del presente trabajo; por lo tanto, es importante mencionar que en investigaciones subsecuentes es necesario precisar la subdivisión del núcleo central de la amígdala a inyectar, para definir con mayor precisión las vías implicadas y registrar actividad de regiones críticas del tallo cerebral. Adicionalmente, las características de una preparación de tipo agudo, limitan mucho la evaluación conductual y por lo tanto cualitativa de los resultados.

Desarrollo del presente trabajo

Actualmente se desarrollan diversos esquemas experimentales derivados del presente trabajo, en donde se elaboran preparaciones crónicas con animales en libertad de movimientos, o con estimulación eléctrica de aferentes vagales como el NTS y registro de diversas zonas talámicas implicadas.

REFERENCIAS

- Aghajanian G K y Wang R Y** (1977). Habenular and other midbrain raphe efferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Res* **122**, 229-242.
- Amaral D G y Insausti R** (1992). Retrograde transport of D-[3H]_aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. *Exp Brain Res* **88**, 375-388.
- Amaral D G** (2001). Organización funcional de la percepción y el movimiento. En 'Principios de neurociencia'. (Eds. Kandel E R, Schwartz J H, y Jessell M T.) pp. 337-48. (McGraw Hill: España.)
- Ardell J L y Randall W C** (1986). Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol* **251**, H764-H773.
- Armengol** (1998). Centros y vías nerviosas II. En 'Manual de Neurociencia'. (Eds. Delgado J M, Ferrús A F, Mora F, y Rubia J.)
- Asai M, Martínez A, Fernández-Mas R y Fernández-Guardiola A** (1995). Penicillin -G induced interictal activity increases both opioid peptide tissue content and in vitro release in the rat brain. *Neuropeptides* **29**, 163-170.
- Asconape J J, Moore D D, Zipes D P, Hartman L M y Duffel W H** (1999). Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* **40**, 1452-1454.
- Aston-Jones G, Shipley M T y Chouvet G** (1991). Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res* **88**, 47-75.
- Avoli M** (1996). GABA Mediated synchronous potentials and seizure generation. *Epilepsia* **37**, 1035-1042.
- Badillo-Torres S E** Participación de la amígdala del lóbulo temporal en la modulación de los fenómenos fásicos del sueño paradójico de gatos. 75. 1988. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bailey P y Bremer F A** (1938). Sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* **1**, 4405-4412.
- Beckstead R M y Norgren R** (1979). An autoradiographic examination of the central distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagus nerve in the monkey. *J Comp Neurol* **184**, 455-472.

- Behbehani M M** (1995). Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* **46**, 575-605.
- Bernard J F, Peschanski M y Besson J M** (1989). A possible spino (trigemino) ponto amygdaloid pathway for pain. *Neuroscience Letters* **100**, 83-88.
- Bernard J F, Alden M y Besson J M** (1993). The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA_L) study in the rat. *J Comp Neurol* **239**, 201-229.
- Bertram E H, Mangan P S, Zhang D, Scott C A y Williamson J M** (2001). The Midline Thalamus: Alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia* **42**, 967-978.
- Binnie C D** (2000). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. *Seizure* **9**, 161-169.
- Bordi F y Ledoux J E** (1994). Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. II. Cells receiving convergent auditory and somatosensory inputs and cells antidromically activated by amygdala stimulation. *Exp Brain Res* **98**, 275-286.
- Brian H y Jack P** (1997). Bradycardia induced from stimulation of the left versus right central nucleus of the amygdala. *Epilepsy Research* **28**, 101-104.
- Brodal A** (1981). Neurological anatomy in relation to clinical medicine. *Oxford University Press 3re Ed.*
- Browning R A** (1987). Effects of lesions on seizures in experimental animals. En 'Epilepsy and the reticular formation: the role of the reticular core in convulsive seizures'. (Eds. Fromm G H, Faingold C L, Browning R A, and Burnham W M.) pp. 137-62. (New York. Liss A. R.)
- Cechetto D** (1987). Central representation of visceral function. *Fed Proc* **46**, 17-23.
- Chase M H, Sterman M B y Clemente C D** (1966). Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* **16**, 36-49.
- Chase M H, Nakamura Y y Clemente C D** (1967). Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* **5**, 236-249.
- Chase M H y Nakamura Y** (1968). Cortical and subcortical EEG patterns of response to afferent abdominal vagal stimulation: neurographic correlates. *Physiol Behav* **3**, 605-649.
- Collins R C** (1976). Metabolic response to focal penicillin seizures in rat: spike discharge vs afterdischarge. *Journal of neurochemistry* **27**, 1473-1482.

- Collins R C** (1978). Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent focal penicillin seizures. *Brain Res* **150**, 503-517.
- Commission on Clasificatiion y Terminolgy I. L. A. E.** (1981). Proposed revisions of clinical and electroencephalografic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **22**, 480-501.
- Consalvo D E, Kochen S S, Silvia W H, Oddo S A, Giagante B, Salgado P A, Schuster G S y Sica R E P** (2001). Resonancia magnética y localización clínica y electroencefalográfica en la epilepsia focal. *Medicina* **61**, 53-56.
- Davis M, Rainnie D y Cassell M D** (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci* **17**, 208-214.
- Davis M y Whalen P J** (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *MolPsychiatry* **6**, 13-34.
- Dedeurwaerdere A, Vonck K, Claeys P, Van Hese P, D'Have M, Grisar T, Naritoku D y Boon P** (2004). Acute vagus nerve stimulation does not suppress spike and wave discharges in "Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasburg". *Epilepsy Research* **59**, 191-198.
- DeGiorgio C M, Schachter S C, Handfirth A, Salinsky M, Thompson J, Uthaman B, Reed R, Collins S, Tecoma E, Morris G L, Vaughn B, Naritoku D K, Henry T, Labar D, Gilmartin R, Labiner D, Osorio I, Ristanovic R, Jones J, Murphy J, Ney G, Wheless J, Lewis P y Heck C** (2000). Prospective longterm study of vagal nerve stimulation for the treatmant of refractory seizures. *Epilepsia* **41**, 1195-1200.
- Dell P y Olson P** (1951). Projections secondaires mesencephaliques, encephaliques et amygdaliennes des afferences viscerales vagues. *C R Soc Biol (Paris)* **145**, 1088-1091.
- Dichter M A y Ayala G F** (1987). Cellular mechanism of epilepsy: a status report. *Science* **237**, 157-164.
- Dichter M A** (1997). Basic mechanisms of epilepsy: Targets for therapeutic intervention. *Epilepsia* **38**, S2-S9.
- Dong H W, Petrovich G D y Swanson L W** (2001). Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Res* **38**, 192-246.
- Dow R y Fernández-Guardiola A** (1962). The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. *Elctroencephalography and clinical neurophysiology* **14**, 383-398.
- Dow R, Feria Velasco A y Manni E** (1962). The production of cobalt experimental epilepsy in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **14**, 399-407.

- Elferink J G** (1999). Epilepsy and its treatment in the ancient cultures of America. *Epilepsia* **40**, 1041-1046.
- Engel J Jr, Dichter M A y Schwartzkroin P A** (1998). Basic mechanisms of human epilepsy. En 'Epilepsy: A comprehensive Textbook'. (Eds. Engel J Jr and Padley T A.) pp. 499-512. (Lippincott-Raven: Philadelphia.)
- Farb C R y Ledoux J E** (1997). NMDA and AMPA receptors in the lateral nucleus of the amygdala are postsynaptic to auditory thalamic afferents. *Synapse* **27**, 106-121.
- Fernández-Guardiola A, Alcaraz M y Guzmán-Flores C** (1961). Inhibition of convulsive activity by the reticular formation. *Acta Neurol Latinoamer* **7**, 30-6.
- Fernández-Guardiola A, Solís H J, Jurado J L, Salgado A y Jiménez S** (1976). Aplicación tópica de penicilina en el lóbulo anterior del cerebelo: un nuevo modelo de descarga mioclónica. *Rev Inst Nal Neurología* **X**, 157-163.
- Fernández-Guardiola A** (1986). Modelos experimentales de epilepsia. *Psiquiatría época* **2**, Vol 2, 59-68.
- Fernández-Guardiola A, Martínez A, Gutiérrez R y Fernández-Mas R** (1991). Amygdaline penicillin focus replicates and modulates electrical amygdaloid kindling in the cat. *Proc West Pharmacol Soc* **43**, 219-222.
- Fernández-Guardiola A** (1992). La epilepsia: de los modelos experimentales a la práctica clínica. *Gaceta Médica de México* **128**, 343-347.
- Fernández-Guardiola A, Martínez A y Fernández-Mas R** (1995). Repeated penicillin induced amygdala epileptic focus in freely moving cats. EEG, polysomnographic (23h recording), and brain mapping study. *Epilepsy Research* **22**, 127-136.
- Fernández-Guardiola A, Martínez A, Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madriral V M, Martínez D y Fernández-Mas R** (1999). Vagus nerve prolonged stimulation in cats: effects on epileptogenesis (amygdala electrical kindling): behavioral and electrographic changes. *Epilepsia* **40**, 822-829.
- Ferraro G, Sardo P, Sabatino M, Caravaglios G y La Gruta V** (1994). Anticonvulsant activity of the noradrenergic locus coeruleus system: role of beta mediation. *Neuroscience Letters* **169**, 93-96.
- Ferrán Aranz M** (2001). 'SPSS para Windows Análisis estadístico.' 1a Edn. (McGraw Hill: España.)
- Fisher R S** (1989). Animal models of epilepsies. *Brain Research Reviews* **14**, 245-278.
- Fisher R S, Uematsu S, Krauss G L, Cysyk B J, McPherson R, Lesser R P,**

- Gordon B, Schwerdt P y Rise M** (1992). Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* **33**, 841-851.
- Fisher R S, Mirski M y Krauss G L** (1998). Brain Stimulation. En 'Epilepsy: A comprehensive textbook'. (Eds. Engel J Jr and Padley T A.) pp. 1867-75. (Lippincott-Raven: Philadelphia.)
- García-Peña J** (1988). 'Introducción a la estadística en las ciencias biomédicas.' 1 Edn. (Editorial Alhambra Mexicana SA de CV: México.)
- Gasteiger E L, Albowtiz B y Barken F M** (1985). Interictal afterdischarge in focal penicillin epilepsy: Block by thalamic Cooling. *Experimental Neurology* **88**, 349-359.
- Gauriau C y Bernard J F** (2002). Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol* **87**, 251-258.
- Genton P** (2000). When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain & Development* **22**, 75-80.
- Gloor P, Quesney L F y Zumstein H** (1977). Pathophysiology of generalized epilepsy in the cat: The role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **43**, 79-94.
- Gloor P** (1993). Role of the Amygdala in temporal lobe epilepsy. En 'The Amygdala. Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction'. (Ed. Aggleton J P.) pp. 505-38. (Wiley-Liss: New York.)
- Goldensohn E S, Zablow L y Salazar A** (1977). The penicillin focus. I. Distribution of potential at the cortical surface. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **42**, 480-492.
- Goodard G V McIntyre D C, y Leech C K** (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* **25**, 295-330.
- Goodman y Gilman** (1996). Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. *McGraw-Hill* Novena edición.
- Gómez-Llata A S** (1998). Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En 'Epilepsia, un enfoque multidisciplinario'. (Ed. Feria Velasco A.) pp. 271-89. (Trillas: México.)
- Guzmán-Flores C, Alcaraz M y Fernández-Guardiola A** (1958). Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol Est Méd Biol* **16**, 29-31.

- Hammond E J, Basin M, Uthman B M, Reid A, Wilder B J y Ramsay E** (1990). Vagus nerve stimulation in humans: Neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia Suppl 2*, 51-59.
- Hammond E J, Uthman B, Reid A y Wilder B J** (1992). Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia 33*, 1013-1020.
- Handforth A, DeGiorgio C M, Schachter S C, Uthman B M, Naritoku D K, Tecoma E S, Henry T R, Collins S D, Vaughn B V, Gilmartin R C, Labar D R, Morris G L 3rd, Salinsky M C, Osorio I, Ristanovic R K, Labiner D M, Jones J C, Murphy J V, Ney G C y Wheless J W** (1998). Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized, active control trial. *Neurology 51*, 48-55.
- Harris R M y Hendrickson A E** (1987). Local circuit neurons in the rat ventrobasal thalamus - A GABA immunocytochemical study. *Neuroscience 21*, 229-236.
- Henry T R** (2001). Anatomical, experimental, and mechanistic investigations. En 'Vagus Nerve Stimulation'. (Eds. Schachter S C and Schmidt D.) pp. 1-29. (MARTIN DUNITZ: United Kingdom.)
- Herbert H, Moga M M y Saper C B** (1990). Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *J Comp Neurol 293*, 540-580.
- Iriarte J, Urrestarazu E, Lazaro D y Schlumberger E** (2002). Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Revista de Neurología 34*, 511-518.
- Jahnsen H y Llinás R** (1984). Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol (Lond) 349*, 227-247.
- Jiménez F, Velasco F, Carillo-Ruiz J, Estrada-Villanueva F, Velasco M y Ponce H** (2000). Seizures induced by penicillin microinjections in the mesencephalic tegmentum. *Epilepsy Research 38*, 33-44.
- Jolkkonen E y Pitkanen A** (1998). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus. *J Comp Neurol 395*, 53-72.
- Kalia M y Sullivan J M** (1982). Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol 211*, 248-265.
- Krahl S E, Clark K, Smith D y Browning R A** (1998). Locus coeruleus lesions suppress the seizureattenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia 39*, 709-714.

- Krahl S E, Senanayake S S y Handforth A** (2001). Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* **42**, 586-589.
- Krahl S E, Senanayake S S y Handforth A** (2003). Right-sided vagus nerve stimulation reduces generalized seizure severity in rats as effectively as left-sided. *Epilepsy Research* **56**, 1-4.
- Krettek J E y Price J L** (1978). A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *J Comp Neurol* **178**, 255-280.
- Kuroda M y Price J L** (1991). Synaptic organization of projections from basal forebrain structures to the mediodorsal thalamic nucleus of the rat. *J Comp Neurol* **303**, 513-533.
- Kwan P, Sills G J y Brodie M J** (2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics* **90**, 21-34.
- Lanska D J** (2002). J. L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* **58**, 452-459.
- Ledoux J E, Farb C R y Ruggiero D A** (1990). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *J Neurosci* **10**, 1043-1054.
- Ledoux J E, Farb C R y Romanski L M** (1991). Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. *Neuroscience Letters* **134**, 139-144.
- Linke R, Braune G y Schwegler H** (2000). Differential projection of the posterior paralaminar thalamic nuclei to the amygdaloid complex in the rat. *Exp Brain Res* **134**, 520-532.
- Lockard J S, Congdon W C y Ducharm E** (1990). Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia Suppl* **2**, 20-26.
- Lothman E W, Bertram E H y Stringer J L** (1991). Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog Neurobiol* **37**, 1-82.
- Löscher W** (2002). Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 113-118.
- Martínez A, Fernández-Mas R y Fernández-Guardiola A** (1997). Efecto de las microinyecciones repetidas de penicilina en el núcleo dorsal del rafe sobre la organización del sueño, durante registros de 23 horas, en el gato. *Salud Mental* **20**, 23-31.
- Martínez A, Fernández-Mas R, López-Ruiz E, Vega-Flores G y Fernández-Guardiola A** (2000). Efecto kindling producido por un foco penicilínico amigdalino, en

- preparaciones crónicas de gato. Estudio polisomnográfico (registros de 23 horas) y de mapeo cerebral. *Salud Mental* **25**, 26-34.
- Martínez de Muñoz D** (1998). Modo de acción de algunos fármacos antiepilépticos. En 'Epilepsia, un enfoque multidisciplinario'. (Ed. Feria Velasco A.) pp. 140-67. (Trillas: México.)
- Mascagni F, McDonald A J y Coleman J R** (1993). Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience* **57**, 697-715.
- Matute C y Martinez-Millan L** (1985). Selective retrograde labeling in some afferents to the rabbit lateral geniculate nucleus following injections of tritiated neurotransmitter-related compounds. *Neuroscience Letters* **53**, 9-14.
- McDonald A J** (1982). Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. *J Comp Neurol* **208**, 401-418.
- McDonald A J y Jackson T R** (1987). Amygdaloid connections with posterior insular and temporal cortical areas in the rat. *J Comp Neurol* **262**, 59-77.
- McDonald A J, Mascagni F y Guo L** (1996). Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience* **71**, 55-75.
- McDonald A J y Mascagni F** (1997). Projections of the lateral entorhinal cortex to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience* **77**, 445-459.
- McDonald A J** (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Brain Res* **55**, 257-332.
- McDonald R L** (1999). 'Handbook of experimental Pharmacology.' (Springer-Verlag: Berlin.)
- McLachlan R S y Girvin J P** (1989). Electroencephalographic features of midline spikes in the cat penicillin focus and in human epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **72**, 140-146.
- McLachlan R S** (1993). Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. *Epilepsia* **34**, 918-923.
- Milner B, Squire L R y Kandel E R** (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* **20**, 445-468.
- Moga M M y Gray T S** (1985). Evidence for corticotropin-releasing factor, neurotensin, and somatostatin in the neural pathway from the central nucleus of the amygdala to the parabrachial nucleus. *J Comp Neurol* **241**, 275-284.

- Murphy J V y Pediat VNS Study Grp** (1999). Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *JOURNAL OF PEDIATRICS* **134**, 563-566.
- Murray S S y Guillery R W** (2001). Introduction. En 'Exploring the thalamus'. (Eds. Murray SS and Guillery R W.) pp. 1-18. (Academic Press: USA.)
- Neuman R S** (1986). Suppression of penicillin-induced focal epileptiform activity by locus ceruleus stimulation: mediation by an alfa 1-adrenoceptor. *Epilepsia* **27**, 359-366.
- Nieuwenhuys R, Voogd J y Van Huijzen C** (1988). 'The Human Central Nervous System: A synopsis and Atlas.' 3 Edn. (Springer-Verlag: Berlin.)
- Noebels J L y Pedley T A** (1977). Anatomic localization of topically applied 14C penicillin during experimental focal epilepsy in cat cortex. *Brain Res* **125**, 293-303.
- Núñez-Orozco L** (2004). 'Manual Clínico de Epilepsia.' (Ed. Núñez Orozco Lilia) GADEP: Grupo Aceptación de Epilépticos, Capítulo Mexicano del Buró Internacional para la epilepsia: México. 1-52.
- Ostojic Z S, Ruzdijic S, Car M, Rakic L y Veskov R** (1997). The connection between absence-like seizure and hypothermia induced by penicillin: posible implication on the other animal models of petit mal epilepsy. *Brain Res* **777**, 86-94.
- Ottersen O P** (1981). Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from the lower brain stem. *J Comp Neurol* **202**, 335-356.
- Ottersen O P, Fischer B O, Rinvik E y Storm-Mathisen J** (1986). Putative amino acid transmitters in the amygdala. *Adv Exp Med Biol* **203**, 53-66.
- Paintal A S** (1973). Vagal sensory receptors an the their reflex effects. *Physiol Rev* **53**, 159-227.
- Pankova N B, Kryzhanovskii G N, Kuznetsov Iu B y Latanov A V** [The behavioral changes and the EEG of the rat brain induced by hyperactivation of the amygdaloid body under noradrenergic deficiency] (abstract). *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* **49**[3], 471-82. 1999.
- Pankova N B, Kryzhanovskii G N, Kuznetsov Iu B y Latanov A V** [Changes in the behavior and EEG of rats administered penicillin and a physiological solution into the amygdalar basal nuclei](abstract). *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* **49**[2], 321-30. 1999.
- Pare D, Smith D y Pare J F** (1995). Intra-amygdaloid projections of the basolateral and basomedial nuclei in the cat: Phaseolus vulgaris leucoagglutinin

- anterograde tracing at the light and electron microscopic level. *Neuroscience* **69**, 567-583.
- Pare D y Gaudreau H** (1996). Projection cells and interneurons of the lateral and basolateral amygdala: distinct firing patterns and differential relation to theta and delta rhythms in conscious cats. *J Neurosci* **16**, 3334-3350.
- Parent A** (1996). 'Caroenter's Human Neuroanatomy.' 9 Edn. (Williams & Wilkins: Baltimore.)
- Paxinos G** (1995). The rat nervous system. *Academic Press second edition*.
- Paxinos G y Watson C** (1998). The rat brain in stereotaxic coordinates. *Academic Press Fourth Edition*.
- Petrovich G D, Canteras N S y Swanson L W** (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res* **38**, 247-289.
- Pilcher W H, Roberts D W y Flanigin H F** (1993). Complications of epilpesy surgery. En 'Surgical Treatment of the Epilepsies'. (Ed. Engel J Jr.) pp. 565-81. (Raven Press: New York.)
- Pitkanen A y Amaral D G** (1994). The distribution of GABAergic cells, fibers, and terminals in the monkey amygdaloid complex: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *J Neurosci* **14**, 2200-2224.
- Pitkanen A, Stefanacci L, Farb C R, Go C G, Ledoux J E y Amaral D G** (1995). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus. *J Comp Neurol* **356**, 288-310.
- Pitkanen A, Jolkkonen E y Kempainen, S** (2000). Anatomic heterogeneity of the rat amygdaloid complex. *Folia Morphol* 123.
- Pitkanen A** (2000). 'Connectivity of the rat amygdaloid complex. En: The Amygdala: A Functional Analysis.' (Oxford Univ: UK.)
- Price J L, Russchen F T y Amaral D G** (1987). 'The Limbic Region. II: The Amygdaloid Complex.' (Elsevier Science: New York.)
- Price J L** (1995). Thalamus. En 'The rat nervous system'. (Ed. Paxinos G.) pp. 629-48. (Academic Press: Australia.)
- Purpura D P, Penry J K, Tower D B, Woodbury D M y Walter R D** (1972). 'Experimental Models of Epilepsy.' (Raven Press)
- Racine R J** (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **332**, 281-294.

- Ray J P y Price J L** (1992). The organization of the thalamocortical connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the ventral forebrain-prefrontal cortex topography. *J Comp Neurol* **232**, 167-197.
- Reese B E** (1988). "Hidden lamination" in the dorsal lateral geniculate nucleus: The functional organization of this thalamic region in the rat. *Brain Research Reviews* **13**, 119-137.
- Renier W O y Coenen A M L** (2000). Human absence epilepsy: the Wag/Rij rat as a model. *Neuroscience Research Communications* **26**, 181-191.
- Ricardo J A y Koh E T** (1978). Anatomical evidence of direct projections from the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res* **153**, 1-26.
- Rizvi T, Ennis M, Behbehani M M y Shipley M T** (1991). Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. *J Comp Neurol* **303**, 121-131.
- Ríos L, Witting S, Troncoso L y Santini J** (2003). Effect of sleep disturbances in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* **44**[suppl8],72-72.
- Rubio Donnadieu F** (1991). Aplicabilidad de modelos experimentales de epilepsia a la clínica. (Eds. Otero-Siliceo y Brailowsky S.) pp. 17-26.
- Rubio Donnadieu F** (1998). Generalidades y clasificación de la epilepsia. En 'Epilepsia, un enfoque multidisciplinario'. (Ed. Feria Velasco A.) pp. 19-27. México.
- Rutecki P** (1990). Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia Suppl* **2**, S1-S6.
- Salgado-Benítez A, Briones R y Fernández-Guardiola A** (1982). Purkinje cell responses to a cerebral penicillin-induced epileptogenic focus in the cat. *Epilepsia* **23**, 597-606.
- Salinsky M y Burchiel K J** (1993). Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* **34**, 299-304.
- Salinsky M y Vagus nerve stimulation study group** (1995). A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* **45**, 224-230.
- Sanderson K J, Dreher B y Gayer N** (1991). Prosencephalic connections of striate and extrastriate areas of rat visual cortex. *Exp Brain Res* **85**, 324-334.
- Saper C B y Loewy A D** (1980). Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res* **197**, 291-317.

- Saper C B** (1982). Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* **210**, 163-173.
- Saper C B, Kibbe M R, Hurley K M, Spencer S, Holmes H R, Leahy K M y Needleman P** (1990). Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the cat. *Circ Res* **67**, 1345-1354.
- Savander V, Go C G, Ledoux J E y Pitkanen A** (1995). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the basal nucleus. *J Comp Neurol* **361**, 345-368.
- Schachter S C** (1998). Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* **36**, 677-686.
- Schachter S C** (2002). Vagus nerve stimulation: where are we? *Current Opinion in Neurology* **15**, 201-206.
- Sha P, Faber E S L, Lopez de Armenta M y Power J** (2003). The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiol Rev* **83**, 803-834.
- Shi C J y Cassell M D** (1998). Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J Comp Neurol* **399**, 440-468.
- Shi C J y Cassell M D** (1999). Perirhinal cortex projections to the amygdaloid complex and hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol* **406**, 299-328.
- Shi C J y Davis M** (2001). Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. *J Neurosci* **21**, 9844-9855.
- Shin C y McNamara J O** (1994). Mechanism of epilepsy. *Annu Rev Med* **45**, 379-89.
- Shouse M N, Farber P R y Staba R J** (2000). Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clinical Neurophysiology* **111**, s9-s18.
- Siegel S** (1985). 'Estadística no paramétrica.' novena Edn. (Trillas: México.)
- Silveira D C, La Calle L S, Klein L P, Holmes G L y Herzog A G** (1998). Activation of the locus coeruleus after amigdaloid kindling. *Epilepsia* **39**, 1261-1264.
- Smith D, Pare F J y Pare D** (2000). Differential innervation of parvalbumin-immunoreactive interneurons of the basolateral amygdaloid complex by cortical and intrinsic inputs. *J Comp Neurol* **416**, 496-508.
- Solís O H y Arauz Contreras J** (1998). Modelos experimentales de epilepsia. En 'Epilepsia, un enfoque multidisciplinario'. (Ed. Feria Velasco A.) pp. 74-97. (Trillas: México.)

- Somana R y Walberg F** (1979). Cerebellar afferents from the nucleus of the solitary tract. *Neuroscience Letters* **11**, 41-47.
- Steriade M y Mc Carley R W** (1990). 'Brainstem control of wakefulness and sleep.' (Plenum: New York.)
- Steriade M y Contreras D** (1995). Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* **15**, 623-642.
- Steriade M** (2003). 'Neuronal substrates of sleep and epilepsy.' 1a Edn. (Cambridge: United Kingdom.)
- Stoica I y Tudor I** (1967). Effects of vagus afferents on strychninic focus of coronal gyrus. *Rev Roum Neurol* **4**, 287-295.
- Sullivan H C y Osorio I** (1991). Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesion. *Epilepsia* **32**, 591-596.
- Swanson L W y Kuypers H G** (1980). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol* **194**, 555-570.
- Swinyard A E** (1972). Electrically induced convulsions. En 'Experimental Models of Epilepsy'. (Eds. Purpura D P, Penry J K, Tower D B, D. M. Woodbury, y Walter R D.) pp. 347-72. (Raven Press: New York.)
- Takaya M, Terry W J y Naritoku D K** (1996). Vagus Nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* **37**, 1111-1116.
- Tatum W O, Moore D B, Stecker M M** (1999). Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* **52**, 1267-1269.
- Temkin N R, Jarrell A D y Anderson G D** (2001). Antiepileptogenic agents, How close are we? *Drugs* **61**, 1045-1055.
- Turner B H y Herkenham M** (1991). Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. *J Comp Neurol* **313**, 295-325.
- Unal N, Akdogan I, Adiguzel E, Ozdemir B y Tufan C** (2003). Effect of penicillin-induced epilepsy seizure on the volume of hippocampus stratum pyramidale in rat. *Neuroscience Research Communications* **33**, 210-217.
- Uthman B M, Wilder B J, Penry J K, Dean C, Ramsay E, Reid A, Hammond E J, Tarver W B y Wernicke J F** (1993). Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* **43**, 1338-1345.

- Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal V M, Martines D, Fernández Mas R, Almazán Alvarado, Martínez A y Fernández-Guardiola A** (2002). Chronic stimulation of the cat vagus nerve effect on sleep and behavior. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **26**, 113-118.
- Van Der Kooy D, Koda L Y, Mcginty J F, Gerfen C R y Bloom F E** (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *Neurology* **224**, 1-24.
- Van Luijtelaar E L J M y Coenen A M L** (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neuroscience Letters* **70**, 393-397.
- Vazdarjanova A, Cahill L y Mcgaugh J L** (2001). Disrupting basolateral amygdala function impairs unconditioned freezing and avoidance in rats. *Eur J Neurosci* **14**, 709-718.
- Veening J G, Swanson L W y Sawchenko P E** (1984). The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-immunohistochemical study. *Brain Res* **303**, 337-357.
- Velasco F, Velasco M y Velasco A L** (1995). Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long term studies. *Epilepsia* **36**, 63-71.
- Velasco M, Velasco F, Cepeda C, Almaza X y Estrada-Villanueva F** (1977). Alumina cream induced focal motor epilepsy in cats. I Wakefulness-sleep modulation of cortical paroxysmal EEG spikes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **43**, 59-66.
- Vergnes M, Marescaux Ch, Micheletti G, Reis J, Depaulis A, Rumbach L y Warter J M** (1982). Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: A model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neuroscience Letters* **33**, 97-101.
- Walker A E y Johnson H C** (1945). Convulsive factors in commercial penicillin. *Archive of Surgical* **50**, 69-73.
- Westbrook G L** (2001). Crisis epilépticas y epilepsia. En 'Principios de Neurociencia'. (Eds. Kandel E R, Schwartz J H, and Jessell M T.) pp. 910-36. (Mc Graw Hill interamericana: España.)
- Williams M N y Faull R L** (1987). The distribution and morphology of identified thalamocortical projections neurons and glial cells with reference to the question of interneurons in the ventrolateral nucleus of the rat thalamus. *Neuroscience* **21**, 767-780.
- Woodbury D M** (1980). Convulsant drugs: Mechansims of action. En 'Antieplieptic Drugs: Mechansims of action'. (Eds. Glaser G H, Penry J K, and D. M. Woodbury.) pp. 249-302.

- Woodbury D M y Woodbury J W** (1990). Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* **suppl 2**, 719.
- Zabara J** (1985). Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **61**, s162.
- Zabara J** (1992). Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* **33**, 1005-1012.
- Zanchetti A, Wang S C y Moruzzi G** (1952). The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **4**, 357-361.