



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA**

**"EFECTO DE LA GABAPENTINA EN EL CICLO VIGILIA SUEÑO EN RATAS CON EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL INDUCIDA MEDIANTE ACIDO KAINICO"**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIADA EN PSICOLOGIA PRESENTA:**  
**ARIDAHÍ CRISTINA QUIJADA ALVA**

**ASESOR DE TESIS: DR. EN C. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO**  
**REVISORA: LIC. AZALEA REYES AGUILAR**

**SINODALES: MTRO. ALFONSO SALGADO BENITEZ**  
**MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON**  
**LIC. KARINA SIMON ARCEO**

**Facultad de Psicología**

**MEXICO, D.F. 2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AUSENCIA

A veces ausente me encuentro,  
Símbolo invisible de las marcas del pasado,  
Tan lleno de viajes en los que no sé a donde fui  
Sólo supe que volví.

Durante 13 años estuve ausente  
Al estar aún muy presente,  
Pero sentí el tiempo perdido  
Como si durmiera de repente...

Es vivir en el limbo sin saber quien eres,  
Es regresar de la muerte del órgano pensante,  
Es despertar con el miedo de que vuelva a pasarte  
Y tu lucha en la vida llegue a detenerse,  
Es saber que en la vida hay tantas cosas...

Es vivir llena de drogas,  
Que trastornan el dormir y otras cosas,  
Es saber que muchos como yo se hacen solos,  
Porque la "normalidad" de los demás lo logra.

Es perder la conciencia, más no la esperanza  
De poder convivir y ser amada,  
De vivir libre en cada una de tus andanzas,  
De ya no tomar pastillas  
Y disfrutar que la panza te hace cosquillas,  
Es ganar para si mismo presencia  
Porque se ha ido ya la ausencia...

Para los que luchan a diario  
Con la enfermedad que los deja aislados,  
Para aquellos que no saben porqué se ausentan,  
Y a la vida se enfrentan cuando están de vuelta.

Con profundo cariño para:

Alicia Hernández García(†),  
David Quijada Alva,  
Dulce Ma Alva,  
Miguel A. Galindo,  
Leticia Alba de Sanabria,  
Fernando Sanabria Alba,  
Karla Galindo “Faris”(†).

Agradecimientos.

En primer lugar al Dr. en C. Fructuoso Ayala Guerrero, por permitirme la realización de este trabajo en su laboratorio, por ser un guía en este camino, por sus asesorías, su ayuda, por darme grandes oportunidades y por esa sencillez que le caracteriza a pesar de todo lo que sabe.

A la M. en C. Graciela Mexicano Medina por ser, por estar, por su enseñanza, por compartir tantos momentos juntas, por su ayuda y por su cariño a lo largo de todo este camino.

Al M.V.Z Gabriel Solano por su ayuda en el bioterio, la cual me fue muy útil para realizar investigación.

A mis profesores: Margarita Lagarde, Isabel Martínez, Dolores Rodríguez, Fernando Peña, Alfonso Salgado y Felipe Cruz por tantos consejos y su gran apoyo a lo largo de toda la carrera.

A la Lic. Karina Simón por todas esas grandes sugerencias que me hizo para este trabajo, la verdad es que me ayudó a exprimírle el mayor jugo posible a esta tesis, gracias por su gran ayuda y sus valiosos consejos.

A Mirna Martínez Brambila por su gran apoyo y amistad, gracias por ser como una hermana por darme tanto ánimo como fue posible para terminar este proyecto y no tirar la toalla, por tu gran oreja y tus enormes consejos, por las risas, los zapes, las lágrimas, las imágenes y todas esas cosas que hemos compartido, te quiero un chingo!!!!

A Maria Elena Trejo; gracias por tantas cosas, por echarme porras siempre y por creer en mi, por ese esfuerzo que le estás echando a lo poco que te resta de carrera, por confiar en mi, te quiero un chingo!!!.

A Elvia, Gaba, Jess y Esme Fonck por siempre tener una sonrisa y un gesto de apoyo, por comprender, por estar, por dejarme ayudarlas cuando lo necesitaban, por aguantarme, por todos esos momentos que hemos compartido juntas.

A ti George, por echarme tantas porras como te ha sido posible, por luchar, por creer en mi, por tu gran, gran apoyo, por preguntarme como estoy, por tu cariño, por esa promesa que haz sabido cumplir hasta ahora, te quiero.

A ti Miji que siempre estuviste cuando tuve procesos importantes de toda mi carrera, que me haz ayudado como puente entre mis conexiones y yo, que haz sido mi taco de ojo y mi hermano a la vez, porque haz estado presente siempre a lo largo de mi carrera desde que entramos y durante todo el desarrollo de este trabajo. Te quiero un chingo!!!

A la Profra Silvia Brambila por su apoyo, el asilo en su casa miles de veces, por mis pantunflas, sus grandes pláticas y por aguantarme toodas las veces que he estado en su casa, es una gran mujer, un gran ejemplo y la quiero un chingo.

A mis amigos. Meche, Paty, Luz Ma, Jessica, Nuyud, Ramón, Luis, Carlos, Compadre, Mirage, Romel, Colega, Sauri, Ary, Blondie, Homero, Omar, Carmelo, Diego e Ikkaruz por su valiosa amistad.

Al Dr. Sergio Sarmiento, por ser el mejor psiquiatra que he conocido en mi vida y por apoyarme cuando más necesitaba, por ser parte de las personas que caminaron conmigo a lo largo de toda esta lucha, gracias por no olvidarme a pesar de la enorme cantidad de personas con las que habla.

A la Sra Carmen Camarena por todo su buen humor desde hace muchos años y su apoyo moral para esta tesis.

Al Profr. Juan Barba Torres, gracias por creer en mi, por su invitación a dar clases en CCH, por leer varias cosas que he escrito, por ser tan chingón como lo es, por su apoyo, por resolverme mis dudas, por los desayunos, los cafés, gracias por todo!!.

A la Maestra Martha Chávez por su apoyo desde que tengo uso de razón, ha sido la mejor vecina que haya tenido en toda mi vida, sobretodo porque traspasó la barrera de ser conocida y convertirse en amiga, pero sobretodo gracias por estar ahí siempre a pesar de que ya no seamos vecinas, muchas gracias por todos los limones, tazas de azúcar, especias, leche y demás cosas que me prestó, por su gran apoyo cuando estuve a punto de perder un ojo, cuando entré a secundaria, cch y la facultad. La quiero reteharto!!

A Paula Pastor y Diana Aguirre; creo que el hecho de apoyarme como lo han hecho, siempre han estado ahí en las buenas, malas y hasta en las más gachas. Gracias de verdad por tanto apoyo, por ser los grandes seres humanos que son, no hay palabras ni papel para describir todo eso que se merecen. Ustedes han sido mi familia, cuando mi verdadera familia brilla por su ausencia, las quiero un madral!!!!

A Sammy y Paula Garduño: muchas gracias por todo a pesar del poco tiempo que podemos vernos, las quiero por lo que son y por estar ahí siempre.

A Chela y Miros muchas, de verdad muchas gracias por todo!!!

A Amparo Soriano (Lola) por mi sonrisa, creo que te debo una gran parte de mi autoestima, porque gracias a ese trabajo que haz hecho conmigo hoy me miro sin complejos, te quiero porque has estado ahí en silencio siempre.

A la Dra Lilia Núñez Orozco; muchas gracias por creer en mi y darme la oportunidad de presentar este trabajo por primera vez en un congreso, es usted una gran persona y espero que siga siendo la mujer exitosa que es, gracias por todo!!

Al Dr. Jesús Galindo Trejo; gracias por aceptarme como su ahijada, por su sencillez, su inteligencia, por decirme un día que el espacio y el cerebro eran cosas análogas y tratar de entender mi objeto de estudio, por su apoyo aunque fuese no tan cercano, pero sobretodo gracias por creer, eso vale más para mi que cualquier autógrafo que pueda darme, porque

para estudiar arqueoastronomía hay que ser una eminencia y usted me ha dado un gran ejemplo.

A las familias Alva Méndez, Alva Granados, Saavedra Alva por darse cuenta de que juzgar por la apariencia no es lo mejor en este mundo, por cambiar y darse cuenta de que en esta vida uno vale por lo que es y no por lo que aparenta físicamente o el dinero que tiene, por darme a esas maravillosas sobrinas que adoro, los quiero.

A Paulina y Alejandro Galindo Gálvez por su apoyo, sus risas, por tenerme siempre presente, por su gran cariño, por darme tanta vida a pesar de todo y por ser dos personitas muy importantes para mi y aunque lejos, estar conmigo en esto.

A Alejandro Galindo y Elvira Gálvez gracias por todo, por dejarme entrar en su corazón y por confiar en mi siempre a pesar de todas las cosas.

A Socorro Galindo Trejo por su incansable apoyo moral en todo este proyecto, su buen humor y su gran lucha, aunque estuviese lejos. Por convertirte en mi super madrina y confiar en mi, por esas interminables pláticas. Eres una GRANDE!!!

A Miguel A. Galindo por tratar de hablar el mismo idioma, por tu cariño pues aunque no me diste la vida, haz sido un gran jefe postizo para mi, creo que el mejor que existe y te agradezco la paciencia, el apoyarme y escucharme en innumerables ocasiones.

A Dulce Alva, jefa gracias por haber luchado tanto porque este tomo de tesis significa muchas cosas que ambas sabemos, porque todas las enseñanzas drásticas sirvieron para llegar a hacer y escribir esto, sabes que tendría que escribir un libro para darte las gracias por hacerme más fuerte y madura con todo lo que he pasado, por todos esos problemas que tuviste que pasar en silencio, por ser a gran mujer que eres a pesar de que cuando te enojas me das miedo, por luchar tanto con los hijos enfermos, por estar ahí siempre, por darme la vida a pesar de que fuera un embarazo de alto riesgo, de que yo tuviera demasiada prisa por salir de tu panza, hoy te demuestro que tus 8 meses acostada valieron la pena.

A Enrique Quijada y Leticia Sánchez por su apoyo, las pláticas innumerables de medicina y epilepsia, por darme asilo miles de veces cuando hacía mis registros, por las buenas pedas, por tu emoción ante este proyecto. Jefe, muchas gracias por darte cuenta de que nunca es tarde para madurar y cambiar, te quiero rete harto. Lety gracias por tu confianza, por aceptarme y apoyarme a pesar de no ser tu hija, gracias por tu gran amistad, por esa sencillez que te caracteriza, por tu ayuda miles de veces, te quiero.

A Violeta Peña Camarena por su entrañable amistad, por haberse convertido en mi hermana, mi confidente, mi mejor amiga y por su apoyo desde hace hartos años.

A las familias Alba Hernández y Sanabria Alba, por su apoyo, su entereza y por nunca olvidar que la esperanza muere al último, que nada es fácil, que se puede luchar y llegar a la victoria. Especialmente a Clarita Hernández García por estar siempre conmigo a lo largo de mi vida, haz sido como mi abue, logras que la vea en ti.

A ti Frida, la que siempre está presente en las páginas de toda mi historia, la que ha sido parte de inspiración para no dejarme caer a pesar de las ausencias y la epilepsia, a pesar de llevar simbólicamente la columna rota como tú por cosas que la gente no comprende, tu lucha ha sido un cimiento de mi columna, hoy por hoy no está derruida.

A ti Faris, mi hija con piel de luna, gracias por existir, por ser capaz de cambiar mi vida, de enseñarme tantas cosas, gracias por impulsarme en todo y emocionarte con los triunfos y estar ahí en los fracasos, por ser tan grande y por tu apoyo en tantos momentos aunque ya no estés aquí con nosotros, pero sé que estás en la constelación de la que te hablé y que ahora me observas desde el cielo.

A ti Fernandito, que desde hace años luchas en esta vida con una enfermedad encima, que te esfuerzas cada día por ser mejor, que eres diferente pero que eso no te dificulta ser lo que eres, pues eres alguien que vale más aún por enfrentar la adversidad y tener una fortaleza envidiable, para ti, al igual que para mi hermano y mi abuela es este trabajo, porque comprendo lo que vives, porque algún día yo misma lo viví y algún día serás aún más grande de lo que ya eres.

A David Quijada Alva, por ser una estrella de mar en mi camino, por luchar junto conmigo hasta recuperar la salud de ambos, por luchar contra la soledad y el rechazo que implica tener una enfermedad, por aguantar y ser tan invencible pero sobretodo por estar conmigo hoy celebrando esto.

A ti Alicia, que me hiciste prometerte que llegaría al arco del triunfo de París caminando, cuando aún no podía y aun así llegué, me enseñaste que las estrellas siempre eran luces en el cielo que brillaban cuando todo estuviese oscuro, que eran esas luces de esperanza que nunca se apagan y mueren al último, me dijiste siempre que no me dejara caer, que me superara, que siempre soñaste con tener este libro en tus manos, con mirar su creación y con mirarme de pie y sana, para ti es con todo mi cariño este libro aunque ya no estés conmigo.

A todos los que he querido, que han venido y se han ido de mi vida para dejarme una enseñanza y me han hecho más fuerte.

A aquellos que se hallan lejos, pero que me ayudaron a reconstruirme cuando estaba rota y que siguen estando ahí a pesar de la distancia y a pesar de su importancia en un mundo enorme, gracias por las mariposas y las hermosas palabras!!.

A todos los que creyeron y han creído en mi para la realización a lo largo de este proyecto y a lo largo de mi vida.

¡¡¡¡I LOVE APOCALYPTICA!!!!

ARIDAHI

## CRÉDITOS

Mirna Elena Martínez Brambila. Diseñadora publicitaria (Corrección de imágenes y fotografías)

Juan Francisco Barba Torres. M. en Biología (Asesoría)

Enrique Quijada Hernández. Médico (Asesoría)

M.V.Z Gabriel Solano (Bioterio de la Facultad de Psicología)

## ALICIA

Ayer te recordé más que ningún otro día,  
más que ninguna otra noche,  
pues aunque ya te hayas ido,  
recordé que me sigues doliendo,  
me gustaría que estuvieras aquí,  
para que vieras por todo lo que he pasado,  
para que vieras cuanto he luchado,  
desde que me pediste que no me rindiera,  
desde que me hiciste que te prometiera,  
que llegaría ahí caminando,  
desde que soñaste con mi tesis,  
y ahora ya está terminada.  
Te recuerdo cantando y bailando,  
me dijiste "cuando te sientas triste, canta"  
y ha sido muy útil.  
Te recuerdo en mis noches de insomnio,  
esas donde nunca podía dormir de no ser por ti,  
te recuerdo ayudando gente,  
haciéndolo de corazón,  
siempre me enseñaste que no esperar nada a cambio,  
que para muchos el dar duele, tenías razón...  
Cada día que pasa observo más gente egoísta,  
recuerdo que me fuiste a dejar un sábado,  
me dijiste que regresarías,  
pero jamás volviste,  
nunca te volví a ver bailando, ni cantando,  
nunca volví a escucharte,  
mi insomnio se hizo infame,  
perdóname por no poderte llevar a Rio,  
pero los trámites de aduanas son un asco,  
me gustaría que hubieses estado,  
en esa sala, donde estaré próximamente,  
donde hubiera defendido mi trabajo sólo contigo como espectadora,  
porque aunque vayan todos,  
tu hueco es grande,  
porque nadie es capaz de ser  
lo que fuiste y haz sido en mi vida...  
  
te quiero un chingo....

## RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del fármaco antiepiléptico gabapentina (40mg/kg i.p.) sobre el sueño alterado por crisis epilépticas producidas debido a la administración de ácido kaínico (10mg/kg i.p.) en ratas Wistar crónicamente implantadas para registrar su ciclo vigilia-sueño. Se obtuvo un grupo control en el que se aplicó ácido kaínico y posteriormente solución salina (40mg/kg i.p.) se registró durante cinco días y cada registro fue de 10 horas continuas, para el grupo experimental se aplicó ácido kaínico y gabapentina, registrando durante 5 días, 10 horas continuas. Los datos obtenidos indican que la gabapentina controló parcialmente las crisis, pero no durante el primer registro experimental, ya que los sujetos presentaron crisis y una inhibición total de las fases de sueño. Se observó a partir del segundo día de registro experimental la restauración progresiva de las fases de sueño en los sujetos y la inhibición completa de las crisis. En conclusión la gabapentina ayuda a la restauración rápida de las fases de sueño y controla de manera eficaz las crisis.

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

INDICE

CAPITULO 1 Sueño.....	1
1.1 Sueño.....	1
1.1.1 Filogenia y Ontogenia del sueño.....	1
1.2 Clasificación del sueño.....	2
1.3 Bases fisiológicas del sueño.....	4
1.3.1 Regulación circadiana del ciclo vigilia-sueño.....	4
1.3.2 Vigilia.....	5
1.3.2.1 Formación reticular.....	6
1.3.2.2 Neurotransmisores que participan en la vigilia.....	7
1.3.3 Sueño de ondas lentas.....	8
1.3.3.1 En el humano.....	8
1.3.3.2 En la rata.....	10
1.3.3.3 Estructuras y Neurotransmisores que participan en el sueño de ondas lentas..	12
1.3.3.3.1 Area preóptica ventrolateral.....	12
1.3.3.3.2 Hipotálamo lateral.....	13
1.3.3.3.3 Sistema nervioso parasimpático.....	14
1.3.3.3.4 Neurotrasmisores que participan en la fase de sueño de ondas lentas.....	14
1.3.4 Estructuras que participan en la fase de sueño MOR o paradójico.....	16
1.3.5 Estructuras que participan en la fase de suelo lento en la rata.....	17
1.3.6 Estructuras que participan en la fase de sueño MOR en la rata.....	18
1.4 Sueño y epilepsia.....	19
CAPÍTULO 2 Modelos experimentales de la epilepsia.....	21
2.1 Modelos experimentales de la epilepsia.....	21
2.2 El modelo del ácido kaínico.....	23
2.2.1 Manifestaciones clínicas producidas por la administración del ácido kaínico.....	24
2.2.2 Daño cerebral producido por la administración del ácido kaínico.....	24
2.2.3 El ácido kaínico y el sueño.....	26
CAPÍTULO 3 Epilepsia y sus antecedentes.....	27
3.1 Definición de epilepsia.....	27
3.2 Tipos de crisis epilépticas.....	27
3.3 Epilepsia del lóbulo temporal.....	29
3.3.1 Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal.....	29
3.3.1.1 Despolarización masiva.....	31

3.3.1.1.1 Daño en el hipocampo (zonas CA1, CA3)y el giro dentado.....	33
3.3.1.1.1.1 Esclerosis del circuito tresináptico.....	35
3.3.1.1.1.2 Gliosis reactiva.....	36
CAPÍTULO 4 Fármacos antiepilépticos.....	38
4.1 Fármacos antiepilépticos y sueño.....	38
4.2 Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.....	39
4.3 Gabapentina.....	40
4.3.1 Farmacocinética y farmacodinamia de la gabapentina.....	41
4.3.2 Gabapentina y sueño.....	43
CAPÍTULO 5 Objetivos y metodología.....	45
5.1 Objetivos.....	45
5.2 Hipótesis.....	45
5.3 Justificación.....	46
5.4 Método.....	46
CAPÍTULO 6 Resultados.....	51
6.1 Resultados Cualitativos.....	51
6.1.1 Administración del ácido kaínico.....	53
6.1.2 Administración de gabapentina.....	54
6.2 Resultados Cuantitativos.....	54
6.2.1 Vigilia.....	55
6.2.2 Sueño lento.....	57
6.2.3 Sueño MOR.....	61
CAPITULO 7 Discusión y conclusiones.....	65
7.1 Efecto de la gabapentina en el ciclo vigilia-sueño alterado por la administración de ácido kaínico.....	65
Conclusiones.....	70
GLOSARIO.....	71
BIBLIOGRAFIA.....	77

## CAPITULO 1. El sueño

### 1.1 Sueño.

El sueño es un estado biológico concreto que obedece a un ritmo circadiano de 24 horas, se caracteriza por un estado de quietud conductual de los organismos, en el que hay una menor actividad motora, acompañada de una postura de inmovilidad o reposo y con una disminución en la capacidad de responder a estímulos externos. Y por lo que es distinguible de otros estados en los que se altera la conciencia, como puede ser la anestesia o el coma, ya que es fácilmente reversible, es decir, que el sujeto puede regresar a la fase de vigilia fácilmente (Fuller et al, 2006; García Jiménez, 2001; Kandel, et al, 2001; Montes et al, 2006; Velayos et al, 2003).

#### 1.1.1 Filogenia y Ontogenia del sueño.

El sueño varía filogenéticamente y presenta características particulares en cada especie, a lo largo del ciclo vital se dan una serie de modificaciones significativas en la estructura del sueño, en gran parte típicas de cada especie, en el reino animal hay una gran variedad de tipos de sueño, hábitos y lugares de sueño, así como de duración y distribución del sueño a lo largo de las 24 horas. Al igual que en el humano, los animales no se duermen de pronto en cualquier sitio, sino que cada especie animal suele dormir en un sitio determinado, algunos buscan un sitio protegido, otros duermen a la intemperie, muchos duermen siempre en el mismo lugar y otros buscan un lugar diferente cada noche para dormir. Las posturas para dormir también son variadas, pueden ser que duerman sobre un costado, curvados sobre el vientre, boca arriba, sobre una rama de árbol, la mayoría de los animales duermen en la noche, pero otros como la rata lo hacen principalmente durante el día (Ramos Platón, 1996).

Uno de los criterios que se presenta en varias especies es la quietud de los animales mientras se hallan en las etapas de sueño, la actividad motora se reduce por lo que se piensa que las cortezas motora y somatosensorial reducen su actividad ya

que durante el periodo de sueño lento. Los mamíferos y las aves presentan fases de sueño de ondas lentas y de sueño MOR, en esa última presentan los movimientos oculares característicos (Allada et al, 2008).

El sueño ha sido estudiado en varias especies como reptiles, peces, aves, insectos como la mosca de la fruta y una diversidad de mamíferos enorme y se ha encontrado que la cantidad de sueño va disminuyendo conforme el animal va siendo más viejo, ello tiene similitud con los humanos, ya que por ejemplo, los gatos pequeños duermen 12.5 horas en tanto que los gatos mas viejos lo hacen 7 hrs. Los mecanismos que subyacen ambas fases de sueño en mamíferos, poseen mucha similitud con los que llevan a cabo las fases de sueño en el humano (Siegel, 2004).

## 1.2 Clasificación del sueño.

En 1929, el psiquiatra Hans Berger (1873-1941) hizo público el hallazgo de que era posible medir sobre la piel del cráneo de humanos la actividad eléctrica cerebral. A partir de entonces el uso del Electroencefalograma (EEG) ayudó a identificar las distintas fases de sueño que poseen los sujetos, de tal forma que estas fases pudieron clasificarse de acuerdo a su actividad electroencefalográfica (Rechtschaffen et al, 1968).

Durante la vigilia, la actividad típica electroencefalográfica es desincronizada y de alta frecuencia con ondas de baja amplitud en un rango de 14-30 ciclos por segundo que se llaman ondas beta y reflejan la actividad en el cerebro cuando se está despierto y hay movimiento, (véanse fig 1 y 2) cuando cerramos los ojos y nos mantenemos quietos las oscilaciones que predominan en el electroencefalograma tienen un rango de 8-12 ciclos por segundo y se llaman ondas alfa, posteriormente comienzan las etapas de sueño de ondas lentas (Rechtschaffen et al, 1968).

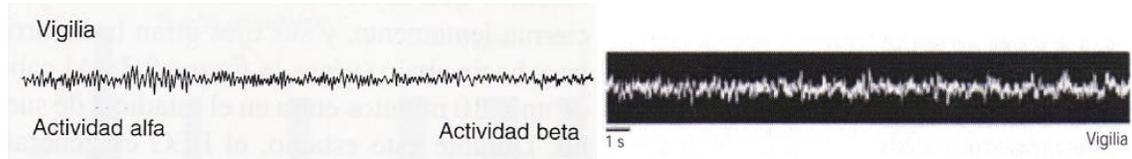


FIG 1

FIG 2

Fig.1 y 2.Vigilia. En la figura 1 se muestra la actividad electroencefalográfica de la vigilia en humano, mientras que en la figura 2 se muestra la actividad electroencefalográfica en las ratas. (Modificadas de Carlson, 2001 y Montes et al, 2006).

El sueño se clasifica de acuerdo con el EEG en dos fases principales, Sueño Lento y Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR):

A su vez el Sueño de Ondas Lentas está compuesto por cuatro fases principales y se caracteriza principalmente por la aparición de ondas lentas muy amplias que reflejan oscilaciones sincronizadas en la actividad del circuito tálamocortical y baja actividad muscular, lo cual denota que el sujeto está en reposo y con los ojos cerrados y ciertas posturas como el sentarse, acostarse, descansar la cabeza (Fuller et al, 2006, Rechtschaffen et al, 1968). La fase de Sueño MOR o de movimientos oculares rápidos; esta fase se caracteriza por un periodo durante el cual, los ojos tienen movimientos rápidos y la corteza cerebral presenta un patrón de actividad similar a la de la vigilia (ondas rápidas de baja amplitud), así como atonía muscular (García-Jiménez, 2001 Jones, 1991;Rechtschaffen et al, 1968).

Las funciones del sueño aún no quedan muy claras, en la actualidad se ha propuesto que el sueño está relacionado a procesos que permiten la reorganización y fortalecimiento nuevas conexiones neuronales existentes y en la creación de nuevas conexiones. La disminución y sincronización de la actividad de la corteza cerebral que ocurre en el sueño de ondas lentas, permite una reducción en la cantidad de sinapsis que constituye un proceso de desecho. En tanto que en la fase de sueño MOR ocurre un reprocesamiento de la información adquirida durante la vigilia (Aguirre-Navarrete, 2007; Montes et al, 2006).

### 1.3 Bases fisiológicas del sueño.

#### 1.3.1 Regulación circadiana del ciclo vigilia-sueño.

Las funciones corporales en los seres vivos varían de manera rítmica en fase con los ciclos de rotación de la Tierra y de su traslación alrededor del Sol. En los seres humanos esta ritmicidad es necesaria para el mantenimiento de la salud (Aréchiga, 2003).

La luz funge como agente sincronizador, cuando percibimos luz ésta llega hacia los fotorreceptores de la retina; los cuales envían la información lumínica hacia las células ganglionares que suministran esta información al núcleo supraquiasmático por medio de activaciones de tipo glutamatérgico, para la regulación de los ritmos diurnos. Por lo general la vigilia está relacionada con la luz, ya que ésta determina la sincronización de los ritmos diurnos (Aréchiga, 2003; Carlson, 2001).

El sistema de regulación circadiana provee la organización temporal de muchas variables y comportamientos que tienen los seres vivos, una de ellas es el ciclo vigilia-sueño. En los mamíferos el reloj circadiano se encuentra en el hipotálamo anterior y es crucial para establecer el ciclo vigilia-sueño que se lleva a cabo cada 24 horas, siempre que las condiciones ambientales sean constantes. El reloj circadiano determina la secreción de melatonina de la glándula pineal que está localizada en el epítálamo adyacente al núcleo habenular, los niveles de melatonina son más elevados durante la noche con respecto a los que se liberan en el día, ya que en los mamíferos la liberación de melatonina está estrechamente ligada a la hora de dormir (Fuller et al, 2006; Rufo-Campos, 2002; Saper, Scamell y Liu, 2005). El núcleo supraquiasmático envía señales GABAérgicas a células del núcleo paraventricular del hipotálamo que está implicado en la termorregulación, ésta es de suma importancia a lo largo del ciclo vigilia- sueño pues si hubiese alteraciones en la temperatura se verían reflejadas de inmediato en alteraciones del ciclo, pues durante el día la temperatura tiende a mantenerse entre los 36-37°C y durante la noche desciende (Fuller et al, 2006, Quigg,

2000). En el siguiente esquema se describen algunas de las proyecciones del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, involucrado en la regulación del reloj circadiano.

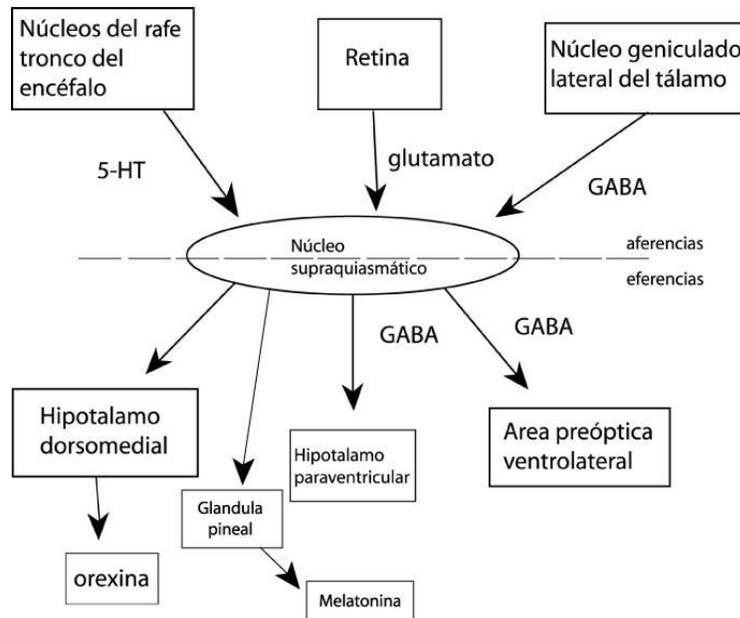


Fig 3. Aferencias y eferencias del Núcleo supraquiasmático. El núcleo supraquiasmático regula los ritmos circadianos, recibiendo señales de la retina, los núcleos del rafe y el núcleo geniculado lateral del tálamo y enviando proyecciones GABAérgicas hacia el área paraventricular y el área preóptica ventrolateral del hipotálamo. Envía información también al hipotálamo dorsomedial, que por medio de proyecciones glutamatérgicas llegará hacia las neuronas que liberan orexinas del hipotálamo lateral. Otra de las proyecciones se da hacia la glandula pineal, para liberar la melatonina (Modificado de Reghunandan, et al 2006).

### 1.3.2 Vigilia

En la regulación de la vigilia participa la formación reticular que ocupa el núcleo central del tronco del encéfalo, recibiendo axones colaterales de las vías ascendentes sensoriales. Estas aferencias son los acontecimientos que normalmente producen activación cortical (Carlson, 2001). En el siguiente esquema se muestran los circuitos por los cuales, las diversas estructuras cerebrales producen la vigilia:

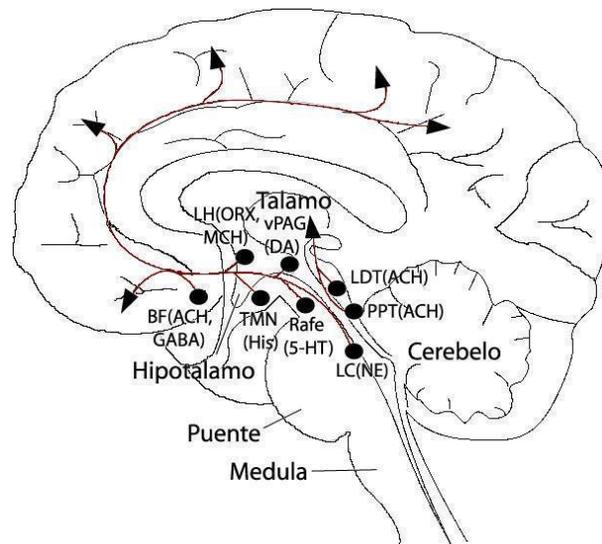


Fig 4. Vías corticales y subcorticales que producen la vigilia.

En la figura 4 se observa el sistema ascendente activador que se forma con neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, neuronas colinérgicas en los núcleos pedunculopontino y laterodorsal tegmental, neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal y neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar. Estos sistemas producen activación cortical por 2 vías: una ruta dorsal que va a través del talamo y una ruta ventral hacia el hipotálamo y el prosencéfalo basal. Esta última, recibe impulsos de las neuronas del hipotálamo lateral que activa las neuronas que liberan orexinas y la glándula pineal que libera melatonina, así como las neuronas GABAérgicas y colinérgicas del prosencéfalo basal. Abreviaciones: TMN: núcleo tuberomamilar, LC: locus coeruleus, LDT: núcleo pedunculopontino laterodorsal tegmental, PPT: núcleo pedúnculo pontino, LHA: hipotálamo lateral, vPAG: sustancia gris periacueductal, VLPO: área preóptica ventrolateral, ACH: acetilcolina, BF: prosencéfalo basal, MCH: hormona melatonina, ORX: orexina (Modificado de Fuller et al, 2006).

### 1.3.2.1 Formación reticular

La formación reticular posee dos vías de proyección, una es la dorsal, mediante la cual envía impulsos hacia el núcleo reticular, que recibe impulsos de un par de núcleos colinérgicos, el núcleo pedúnculo pontino y el núcleo laterodorsal tegmental, cuyas células son más activas en la etapa de vigilia. La otra vía de proyección de la formación reticular es la vía ventral que proyecta hacia los ganglios basales, el hipotálamo lateral a las neuronas que liberan orexina, a la glándula pineal que contiene melatonina y el prosencéfalo basal, que recibe señales de y las neuronas

histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior y manda impulsos mediante el núcleo magnocelular preóptico, y el núcleo basal del prosencéfalo hacia la corteza cerebral. En esta vía participan también las neuronas monoaminérgicas del tronco cerebral que incluyen las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, las neuronas serotoninérgicas de los núcleos dorsomediales del rafe, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal ventral que proyectan hacia el tálamo. La conexión de la formación reticular con el núcleo reticular del tálamo es el que enviará señales hacia la corteza cerebral. Otros núcleos del tálamo que reciben señales son el medial y el intralaminar, éstos reciben las señales del tronco cerebral, de sistemas monoaminérgicos y del núcleo parabraquial. Todos envían señales de allí a la corteza cerebral (Carlson, 2001; Derry et al, 2006; Fuller et al, 2006; Kandel et al, 2001; Kiernan, 2006; Saper et al, 2005).

#### 1.3.2.2 Neurotransmisores que participan en la vigilia.

Los axones de las neuronas colinérgicas de los núcleos pontinos se proyectan al hipotálamo, a los núcleos prosencefálicos basales y los núcleos intralaminares del tálamo, estas neuronas son activas en la vigilia, a nivel de sistema nervioso periférico la acetilcolina activa los músculos, participan en la vasoconstricción, la actividad peristáltica de los intestinos y a nivel de sistema nervioso central, funge como neuromodulador en algunas áreas como CA1 del hipocampo, la corteza piriforme y neocorteza. Las neuronas colinérgicas producen el bloqueo de las ondas lentas que se producen durante la fase de sueño de ondas lentas (Fuller et al, 2006; Kandel et al, 2001; Saper et al, 2005).

La noradrenalina es otro neurotransmisor que produce activación, es liberada del locus coeruleus hacia la neocorteza, el hipocampo, el cerebelo y al tálamo, este último proyecta hacia la corteza cerebral. Las neuronas noradrenérgicas forman una proyección ascendente que excita neuronas de toda la corteza cerebral, ejerce un rol crucial en el alertamiento, en la elevación de la presión sanguínea, la liberación de glucosa y el incremento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético. La liberación

de este neurotransmisor tiende a disminuir durante la fase de sueño de ondas lentas (Kiernan, 2006).

La serotonina se encuentra en los núcleos del rafe, que se hallan situados en regiones del bulbo y pontinas de la formación reticular, los axones de tales neuronas proyectan a varias zonas del cerebro y cuando son estimulados producen conducta locomotora como masticar, rascarse y activación cortical. La serotonina ejerce cierta función en procesos como la agresión, el reflejo vomitivo, la termorregulación, metabolismo, sexualidad, el hambre y saciedad. Posee un rol muy importante en el inicio del sueño de ondas lentas, aunque durante la fase disminuye su actividad puesto que en cuanto se inicia el sueño, la actividad serotoninérgica aumenta, pero sólo al inicio del sueño de ondas lentas al inhibir las proyecciones sensoriales y motoras para llevar a cabo cierta “desafrentización”, pues durante esta fase la actividad serotoninérgica disminuye hasta que ocurre la transición entre sueño de ondas lentas y sueño MOR, que es cuando la actividad serotoninérgica aumenta. La histamina es otro neurotransmisor implicado en la vigilia, se encuentra en los núcleos tuberomamilares del hipotálamo y manda señales hacia el tálamo, y la corteza cerebral. Es crucial en la vasodilatación, el dolor, la respuesta sexual humana y el sueño (Derry et al, 2006; Kandel et al, 2001; Kiernan, 2006).

El área preóptica ventrolateral tiene una gran densidad a receptores de adenosina. La adenosina es un neuromodulador que tiene relación con la vigilia. Cuando se activan los receptores de adenosina, desarrollan un proceso de inhibición de las células GABAérgicas que conectan con los núcleos que mantienen la vigilia (Steiger, 2007).

### 1.3.3 Sueño de ondas lentas.

#### 1.3.3.1 En el humano

Al comenzar el sueño de ondas lentas las ondas pasan a ser más largas y con una mayor amplitud, (Veanse figuras 5 y 6) ello refleja un incremento en los disparos

corticales que produce sincronía y la frecuencia en el electroencefalograma disminuye, dando paso a la primera de cuatro etapas que constituyen el sueño de ondas lentas. Las cuales son:

- Etapa 1: Durante esta etapa, la conciencia y la interacción con el ambiente disminuyen gradualmente, la actividad electroencefalográfica se vuelve más lenta, su principal característica es la actividad theta; son ondas lentas con poca amplitud; 4 a 8 ciclos por segundo y denotan sueño ligero (Rechtschaffen et al, 1968).
- Etapa 2: Es caracterizada por pérdida completa de la conciencia y la aparición de unas ondas llamadas complejos K que son ráfagas de ondas y otras llamadas husos de sueño, denominados así por su forma parecida a un huso, con una frecuencia de 12-14 ciclos por segundo (Rechtschaffen et al, 1968).
- Etapa 3: Durante esta etapa se registra el sueño más profundo, caracterizado por la aparición de la actividad delta: son ondas con mucha amplitud que tienen de 0.1 hasta 4 ciclos por segundo e incrementan la intensidad del sueño y reflejan a la perfección la sincronización del circuito tálamo-cortical, en la etapa 3 se presentan en un 50% de la época de registro (Rechtschaffen et al, 1968).
- Etapa 4: Caracterizada por la actividad delta en un 80% y es en el que el sujeto presenta sueño de ondas lentas con una mayor profundidad (Rechtschaffen et al, 1968).

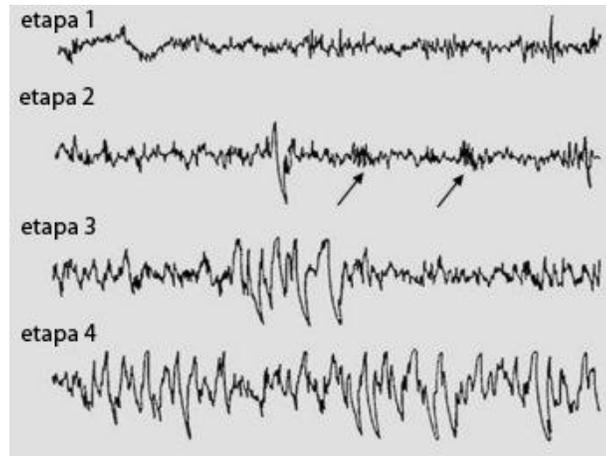


Fig. 5. Etapas del sueño de ondas lentas en el humano. En la figura 5 se ilustra la actividad electroencefalográfica de las distintas etapas de sueño de ondas lentas en el humano. (Modificado de Carlson, 2001).

#### 1.3.3.2 En la rata.

Debido a que el presente trabajo fue hecho en ratas, mencionaré brevemente las características del sueño de la rata.

Las ratas son animales que duermen durante el día y lo hacen aproximadamente dos tercios de su vida, duermen 13 horas debido a su talla pequeña. Las ratas tienen 2 fases de sueño, la fase de sueño de ondas lentas y la fase de sueño MOR, además de la fase de vigilia, que describo a continuación:

- ❖ Vigilia: Se caracteriza por una actividad de frecuencia variable de entre 5 y 8 ciclos por segundo, en esta etapa las ratas llevan a cabo conductas de acicalamiento, ingesta, movimientos como caminar, oler la caja, etc. (Véase figura 6). (Corsi 1983, Ramos Platón, 1996).

- ❖ Sueño lento: esta fase de sueño está caracterizada por husos de sueño de 10 a 13 ciclos por segundo, asociados a una actividad lenta de alto voltaje. Durante esta etapa la rata se encuentra en una postura estereotipada como sería la de echarse sobre el aserrín de la caja y descansar la cabeza sobre la cola. (Véase fig. 7). (Corsi 1983, Ramos Platón, 1996).

❖ Sueño MOR: esta fase de sueño se caracteriza por un ritmo theta cuya frecuencia es de 6 a 9 ciclos por segundos, durante esta etapa la rata presenta movimientos oculares rápidos acompañados de movimientos leves en las vibrisas (Véase Fig 8). (Corsi 1983, Ramos Platón, 1996).

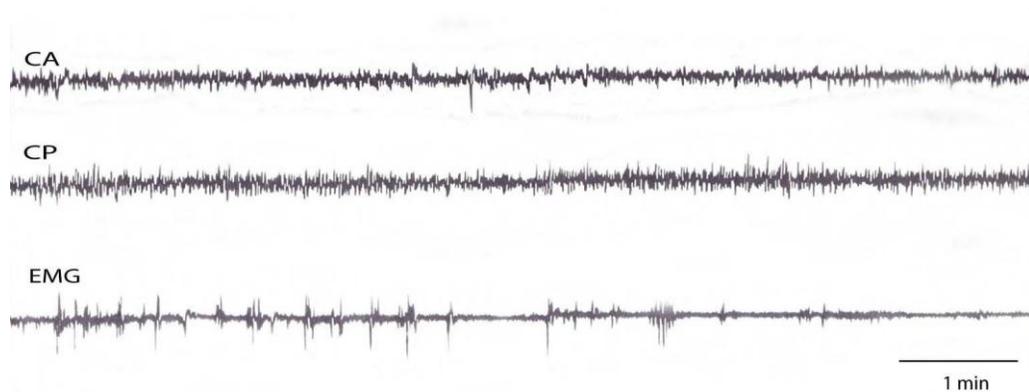


Fig. 6 Fases del ciclo vigilia –sueño de la rata. En la figura se muestra el trazo de la fase de vigilia de la rata, donde, CA significa la actividad de la corteza anterior, que es rápida y de baja amplitud, CP se refiere a la actividad de la corteza posterior que también es rápida y de baja amplitud y finalmente EMG es la actividad muscular de la rata en la fase de vigilia (Foto tomada por Aridahí Quijada).

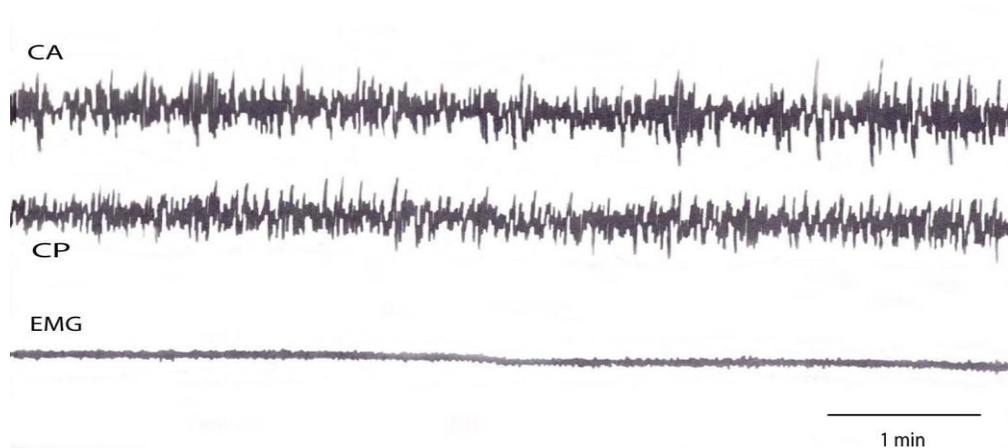


Fig 7. Fase de sueño lento en la rata. En la figura se ilustra un trazo electroencefalográfico de la actividad cerebral de la rata durante la fase de sueño lento, nótese que la actividad de las cortezas anterior y posterior es lenta y de mayor amplitud, con respecto a la vigilia, la actividad muscular y ocular disminuyen. CA: corteza anterior CP: corteza posterior, EMG: electromiograma. (Foto tomado por Aridahí Quijada).

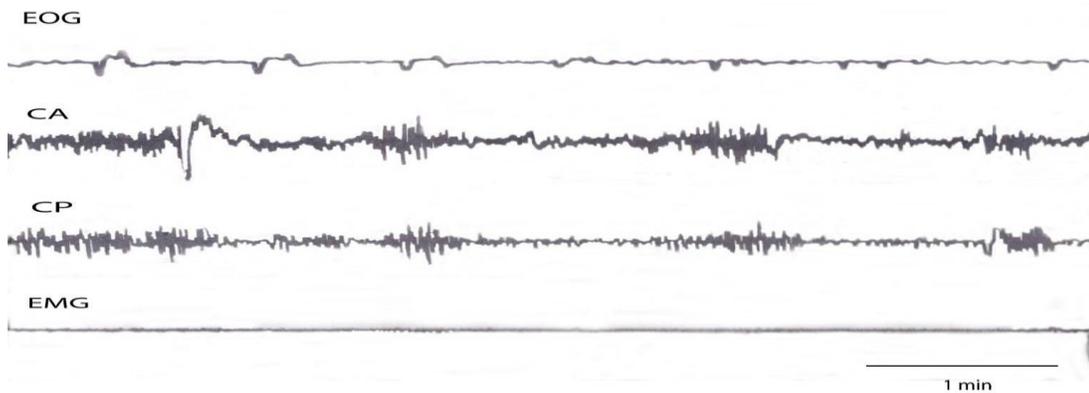


Fig 8. Fase de sueño MOR en la rata. La figura ilustra un trazo electroencefalográfico de la actividad cerebral durante la fase de sueño MOR en la rata, nótese que hay actividad ocular intensa, en tanto que la actividad de ambas cortezas es rápida y de baja amplitud, en cuanto a la actividad muscular, ésta se observa disminuida debido a la atonía muscular característica de la fase. EOG: electrooculograma, CA: corteza anterior CP: corteza posterior, EMG: electromiograma. (Foto tomado por Aridahí Quijada).

1.3.3.3 Estructuras y neurotransmisores que participan en la regulación del sueño de ondas lentas en el humano.

#### 1.3.3.3.1 Area preóptica ventrolateral.

Aunque el sueño es una conducta que involucra a la mayor parte del cerebro, el área preóptica ventrolateral, ubicada en el prosencéfalo basal, es la región más importante involucrada en el sueño de ondas lentas, ya que contiene 2 poblaciones de neuronas; unas son GABAérgicas que envían proyecciones al núcleo tuberomamilar, causando una inhibición en la liberación de histamina. El otro grupo de neuronas proyectan hacia el locus coeruleus y a los núcleos dorsal y medial del rafe para la disminución en la liberación de noradrenalina y serotonina, respectivamente. El área preóptica ventrolateral envía señales hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo, (Vease fig. 9) el cual se halla implicado en la regulación de la temperatura corporal y ello se manifiesta en un descenso de la temperatura durante el sueño. Así mismo, el prosencéfalo basal contiene neuronas colinérgicas que disminuyen su actividad y esto provoca sueño de ondas lentas (Carlson, 2001; Fuller et al, 2006).

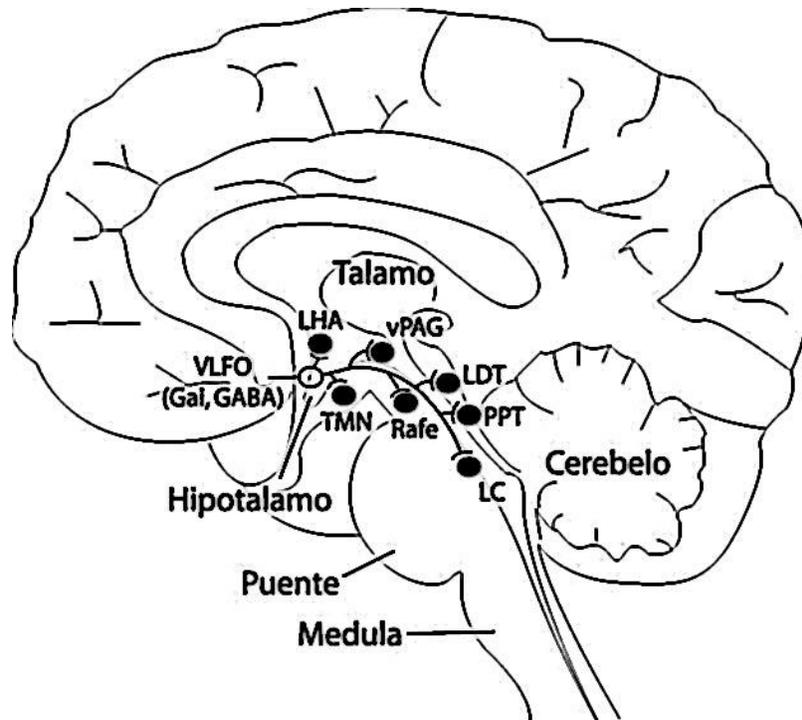


Fig. 9: Esquema de las proyecciones del núcleo ventrolateral preóptico, (VPLO). Uno de los principales componentes del sistema ascendente activador. Las neuronas del VPLO están más activas durante el sueño y contienen neuronas GABAérgicas. Abreviaciones: TMN: núcleo tuberomamilar, LC: locus coeruleus, LDT: núcleo pedunculopontino laterodorsal tegmental, PPT: núcleo pedúnculo pontino, LHA: hipotálamo lateral, vPAG: sustancia gris periacueductal, VLPO: área preóptica ventrolateral. (Modificada de Fuller et al, 2006).

#### 1.3.3.2 Hipotálamo lateral

El área posterior del hipotálamo lateral contiene neuropéptidos llamados orexinas o también llamados hipocretinas. Las orexinas son más activas en la vigilia, especialmente en la actividad motora, cuando los animales exploran su ambiente; las fibras que sintetizan orexinas tienen proyecciones ascendentes hacia la corteza cerebral y son moduladas mediante el neurotransmisor inhibitorio glutamato, también envían proyecciones descendentes hacia los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos del tallo cerebral, a su vez existen proyecciones mutuas entre el área preóptica ventrolateral y el hipotálamo lateral. (Vease fig 10). Durante el sueño, las neuronas del área preóptica ventrolateral inhiben los grupos de células

monoaminérgicas, ello a su vez provoca la inhibición de las neuronas que liberan orexinas y ello induce sueño de ondas lentas (Fuller et al, 2006; Saper et al, 2005).

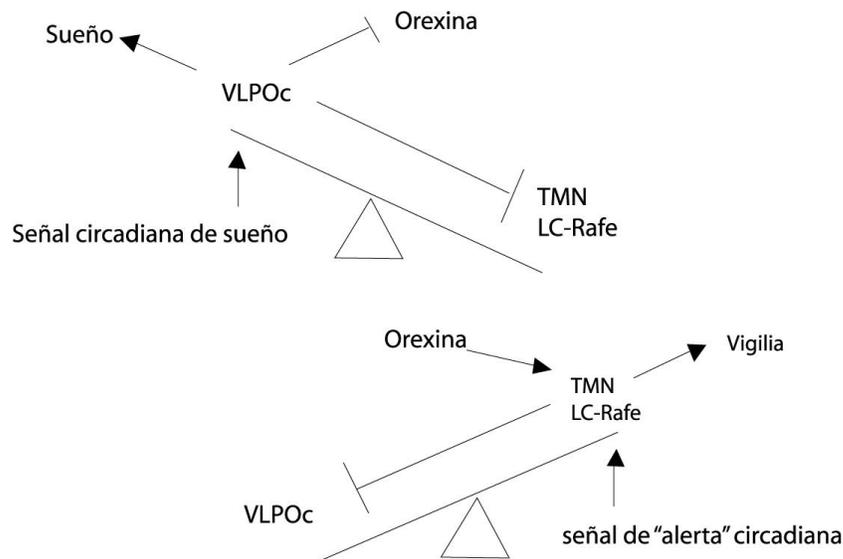


Fig. 10. Orexinas. Cuando las neuronas que contienen orexinas son activadas mediante la activación de los sistemas monoaminérgicos (serotonina, histamina y noradrenalina) el área preóptica ventrolateral se inhibe y entonces se produce la vigilia. Cuando ocurre el proceso inverso, es decir, las neuronas que liberan orexinas se encuentran inhibidas mediante la inhibición de los sistemas monoaminérgicos (núcleo dorsal del rafe para serotonina, núcleo tuberomamilar para histamina y locus coeruleus para noradrenalina) por parte del área preóptica ventrolateral, se produce sueño. (Modificada de Saper et al, 2005)

#### 1.3.3.3 Sistema nervioso parasimpático

Durante la fase de sueño lento la actividad neuronal es baja, el rango metabólico y la presión sanguínea disminuyen, ello es manifiesto de la activación del sistema nervioso autónomo parasimpático, la respiración durante esta etapa es regular y la temperatura desciende durante la etapa de sueño lento, en contraste con la etapa de sueño MOR. (Derry et al, 2006; Kandel et al, 2001).

#### 1.3.3.4 Neurotransmisores que participan en la fase de sueño de ondas lentas.

La serotonina ejerce una acción inhibitoria en el tálamo y en la corteza e induce la producción del sueño de ondas lentas. Cuando comienza esta etapa, el área

preóptica ventrolateral produce acciones GABAérgicas hacia el núcleo tuberomamilar, hacia el núcleo del rafe dorsal y al locus coeruleus, de tal forma que disminuye la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, serotonina, acetilcolina e histamina y se libera GABA y galanina, produciendo inhibición en la corteza cerebral. Finalmente, cuando ocurre la transición entre el sueño de ondas lentas y el sueño MOR, el área CA3 del hipocampo comienza a producir actividad theta, aumentando la actividad excitatoria en esa zona y hacia con el área CA1 y la corteza entorrinal, mientras los núcleos del rafe y el locus coeruleus alteran su función, de tal manera que los niveles de serotonina y noradrenalina bajan y la acetilcolina aumenta, la actividad de las neuronas del locus coeruleus y de los núcleos del rafe favorecen el sueño de ondas lentas cuando su activación es baja y también inhiben el sueño MOR porque producen despertar (Véase fig. 11) (Derry et al, 2006; Holmes et al, 2006; Kandel et al, 2001; Solms y Turnbull, 2002).

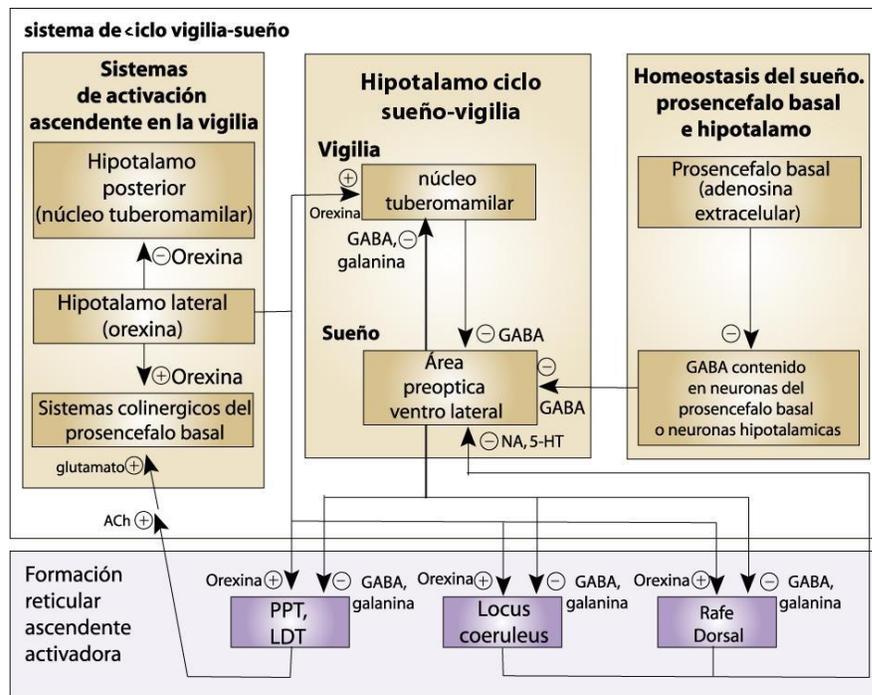


Fig. 11: Principales vías en el ciclo vigilia-sueño. En esta figura se muestran a manera de esquema, las principales vías que tienen lugar en el ciclo vigilia-sueño. Al comenzar el sueño de ondas lentas, el área preóptica ventrolateral envía señales inhibitorias de GABA y galanina hacia el núcleo tuberomamilar, inhibiendo la liberación de histamina de éste. Pero también envía señales hacia el locus coeruleus, el núcleo del rafe dorsal para inhibir la liberación de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT). Así mismo, envía señales hacia el prosencefalo

basal para inhibir la liberación de acetilcolina y facilitar la liberación de adenosina. Al inhibir la liberación de los neurotransmisores monoaminérgicos, se inhibe la liberación de orexinas del hipotálamo lateral, produciendo sueño de ondas lentas. PPT: Núcleo pedúnculo pontino tegmental y núcleo pedúnculo pontino laterodorsal (LTD). (Modificada de Pace Schott et al, 2002)

#### 1.3.4 Estructuras que participan en la fase de sueño MOR.

El sueño MOR o (MOR: Movimientos Oculares Rápidos) es iniciado por la actividad theta del hipocampo en su zona CA3, y en el área del perilocus coeruleus, seguido de esto se presenta actividad rápida de baja amplitud y desincronización cortical. El sueño MOR inicia con la activación glutamatérgica del núcleo pericoeruleus  $\alpha$  ó también llamado núcleo subcoeruleus, que induce la atonía muscular al enviar proyecciones hacia el núcleo magnocelular, localizado en el bulbo medial; a las neuronas premotoras que contienen glicina, esta última llevará a cabo la inhibición de la actividad muscular característica de esta fase. El núcleo subcoeruleus también induce activación al enviar señales al tálamo y de allí a la corteza cerebral (Luppi, et al, 2007).

Los núcleos más importantes en la regulación del sueño MOR se encuentran en la protuberancia dorsolateral, en el área parabraquial. Los axones de ésta región proyectan hacia el núcleo pedúnculo pontino tegmental y en el núcleo laterodorsal tegmental y al tegmento mesopontino que contiene acetilcolina y provoca el inicio de esta fase de sueño. Al aumentar la liberación del acetilcolina, se produce una inhibición en el núcleo dorsal paragiganto celular reticular y en la sustancia gris periacueductal ventral que contienen GABA, por medio de la liberación de melanina y orexinas, la liberación de GABA, noradrenalina y serotonina disminuye (Solms et al, 2002; Luppi, 2007). El control de los movimientos oculares rápidos de los ojos, se lleva a cabo mediante proyecciones desde el área peribraquial hacia el tectum y de allí hacia el área de movimientos de los ojos localizada en la corteza frontal (Vease fig 12) (Carlson, 2001; Kandel et al 2001)

### Regulador mesopontino de la alternación MOR-NMOR

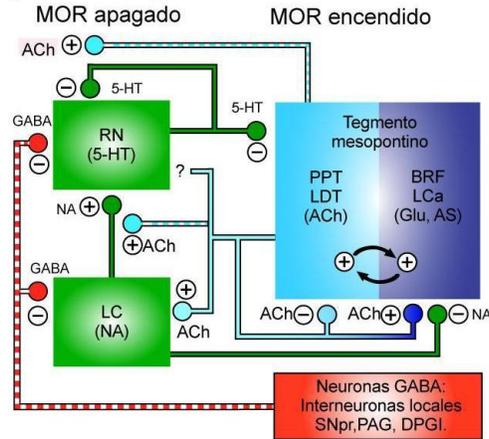


Fig 12. Transición entre sueño lento y sueño MOR. Aquí se muestra la alternancia entre el sueño MOR y el sueño de ondas lentas, en el inicio de la fase MOR y el término de la fase lenta. Cuando el sujeto se encuentra en la fase de sueño de ondas lentas, ocurre una disminución de los neurotransmisores serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), que se liberan del núcleo del rafe (RN) y del locus coeruleus (LC) respectivamente. Ello ocurre debido a una mayor liberación de GABA desde las interneuronas hacia la sustancia negra pars reticulata (SNpr), sustancia gris periacuaductal (PAG) y el núcleo dorsal paragigantocelular (DPGI). Cuando el sueño MOR comienza, la actividad serotoninérgica y noradrenérgica aumenta, junto con la liberación de acetilcolina (ACh) hacia el núcleo pedunculopontino tegmental (PPT) y tegmental pontino lateral (LDT), así mismo, estos neurotransmisores envían señales hacia la formación reticular del tallo cerebral (BRF), al Locus perilocus coeruleus (LC $\alpha$ ) para que se de la atonía muscular característica de esta fase, este núcleo envía proyecciones glutamatérgicas y de aspartato hacia el PPT y al LDT.(Modificado de Pace Schott et al, 2002).

#### 1.3.5 Estructuras que participan en la fase de sueño lento en la rata.

El núcleo supraquiasmático es el responsable de regular los ciclos de sueño en las ratas, ello es controlado por la parte caudal del núcleo supraquiasmático y también por el hipotálamo medial, esta estructura es muy importante, debido a que si estuviese lesionada, las ratas presentarían ausencia de los ritmos circadianos (Tsai, et al 1993).

En la fase de sueño lento, las ratas presentan un decremento en la liberación de noradrenalina, dopamina debido a la liberación de GABA y glicina desde el área preóptica ventrolateral del hipotálamo, este núcleo se mantiene activo durante la etapa de sueño lento e inhibe estructuras como el locus coeruleus, los núcleos del rafe y los núcleos tuberomamilares. (véase fig 13). Así mismo se presenta una inhibición de

las neuronas del hipotálamo lateral que contienen orexinas, al igual que en los humanos, la inhibición de esas neuronas que contienen orexinas produce sueño de ondas lentas (Saper et al, 2005; Tsai et al, 1993).

### 1.3.6 Estructuras que participan en la fase de sueño MOR en la rata.

En las ratas se presenta al igual que en los humanos, los movimientos oculares rápidos característicos de la fase, aunque también presentan atonía muscular y algunos movimientos leves en las vibrisas y en las extremidades. Se presenta un aumento de noradrenalina y serotonina al inicio del sueño MOR provocado por la activación del locus coeruleus y los núcleos del rafe; estos neurotransmisores envían señales hacia el tallo cerebral; al área pericoerulea  $\alpha$ , que a su vez proyecta hacia el sistema nervioso autónomo a través de liberación de aspartato y glicina para producir la atonía muscular. La liberación de acetilcolina hacia los núcleos laterodorsal tegmental y pedúnculo pontino, juega un papel importante en esta fase. El control de los movimientos oculares se lleva a cabo mediante una proyección del área peribraquial hacia la corteza frontal, hacia el área motora que lleva a cabo los movimientos de los ojos (Saper et al, 2005; Tsai et al, 1993, 1994).

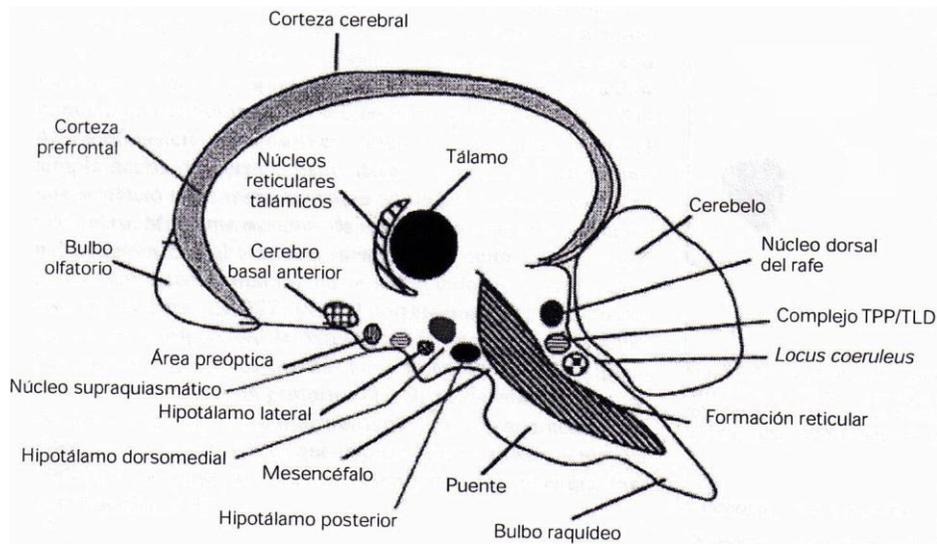


Fig 13. Principales estructuras relacionadas con el ciclo de sueño-vigilia en las ratas. La figura ilustra las principales estructuras que participan en el ciclo de sueño-vigilia

en las ratas a través de aferencias, eferencias y liberación de neurotrnasmisores. (Modificada de Montes et al, 2006).

#### 1.4 Sueño y epilepsia.

El estado epiléptico crónico es definido como una alteración permanente de excitabilidad neuronal que resulta en crisis espontáneas, éstas pueden bloquear o alterar ritmos circadianos, ya que el daño en las vías que conectan el “reloj” circadiano puede resultar en anormalidades manifestadas en la atenuación de las crisis, aunque la melatonina puede tener una actividad antiepiléptica que en el principio de la crisis produce desincronización en el electroencefalograma, por lo que se pensaba que podía tener un papel muy importante en la inhibición de la excitación cerebral, debido a que aumenta la producción de GABA, produce hiperpolarización en la membrana neuronal y actúa como protector celular que degrada los radicales libres que se producen cuando ocurren las crisis epilépticas, sin embargo, las crisis epilépticas alteran la secreción de la melatonina, lo que se traduce en alteraciones en el sueño, pues la secreción de melatonina está estrechamente ligada a la hora de dormir del organismo y se libera en mayor cantidad durante la fase oscura del día (Quigg, 2000; Rufo-Campos, 2002).

La conexión entre sueño y epilepsia ha sido establecida en el pasado remoto, así como algunos disturbios de sueño como el sonambulismo y los despertares súbitos. Algunos tipos de epilepsia ocurren durante el sueño y otros tipos durante el estado de vigilia, mientras que en un tercer tipo, las crisis ocurren en ambos periodos. El sueño inadecuado es común en la epilepsia y resulta en un impacto considerable en el desempeño y la calidad de vida de los pacientes, pero también contribuye a que las crisis epilépticas se vuelvan refractarias (Bazil, 2003; Ferreira et al 1999; Malow et al, 2002;Quigg, 2000).

Las crisis se presentan con mayor frecuencia durante las fases de sueño lento y se sabe que la fase de sueño MOR ejerce un efecto inhibitorio en las crisis, ya que las

crisis epilépticas ocurren con menos frecuencia en esta etapa y a manera recíproca, las crisis epilépticas producen un decremento en la fase que persiste hasta un mes posterior a ocurrida la última crisis epiléptica, esto contribuye a su vez a que el organismo se haga vulnerable ante la aparición de nuevas crisis (Clemens et al, 2005; García Jiménez, 2001; Peraita Andrados, 2004; Placidi et al, 2000).

Las crisis epilépticas recurrentes durante el sueño pueden alterar por completo su arquitectura, llegando a la pérdida del ritmo ultradiano del sueño MOR, ya que inducen un despertar especialmente en las primeras etapas o un cambio en la fase de sueño o en su defecto, que la latencia al sueño MOR se prolongue. Aunque también producen reducción de la fase MOR sin que ésta presente rebote (Cipolli et al, 2004; Dinner et al, 2001; Kumar et al, 2001; López Gomariz et al, 2004; Placidi et al, 2000, Quigg, 2000; Solms et al, 2002).

La privación de sueño afecta en los procesos cognitivos de los pacientes epilépticos, ya que en un estudio realizado por Cipolli y cols (2004) se encontró que los pacientes no recordaban sus ensoñaciones, porque habían tenido despertares durante la fase 2 de sueño lento y por lo tanto, fragmentación del sueño en general, lo que les había impedido llegar hasta la fase MOR. La alteración del sueño afecta en alguna forma en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, ya que el pobre control sobre las crisis, la politerapia y los síntomas depresivos que acompañan a este tipo de pacientes afectan de manera crucial su calidad de vida, así lo reporta el estudio de Alanís-Guevara y Cols (2005).

## CAPÍTULO 2

### 2.1 Modelos experimentales de la epilepsia.

El estudio de muchas enfermedades se ha llevado a cabo por medio de la creación de ciertas condiciones experimentales que se desarrollan en los laboratorios de investigación, tales condiciones experimentales se generalizan para convertirse en modelos experimentales, que permiten la reproducción de la patología a estudiar en el laboratorio, para probar fármacos o desarrollar tratamientos que permitan el control de la enfermedad. El objetivo principal de estos modelos es el estudio de los mecanismos básicos que permitan conocer con precisión los diferentes tipos de manifestaciones de las enfermedades o los mecanismos cerebrales que subyacen en ellas. Con el paso de los años, se han desarrollado diversos modelos para estudiar la epilepsia de acuerdo al tipo de crisis que desea estudiarse, empleando animales para el estudio, debido a que, si se estudia con humanos las crisis se presentan de manera espontánea por tanto, si las crisis no se presentan en el momento en el que se lleva a cabo un estudio con algún paciente, sería mucho más complicado conocer los mecanismos de acción de esta enfermedad y de igual forma, el desarrollo de tratamientos que pudiesen controlarla. El estudio con animales permite de manera más efectiva el control de variables (Cole et al, 2002).

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por un desequilibrio entre la inhibición y la excitación del cerebro, manifestada en forma de descargas neuronales anormales que dan lugar a crisis epilépticas. Las crisis epilépticas pueden ser de muchos tipos, de acuerdo al sitio donde se encuentran, de los síntomas que presentan y reclasifican en generalizadas; dentro de las cuales se encuentran aquellas en que las descargas se propagan por todo el cerebro y las focales que son crisis caracterizadas por descargas anormales en un determinado punto del cerebro. Los modelos que existen para estudiar la epilepsia se clasifican de acuerdo al tipo de crisis que desea investigarse. Existen muchos modelos para estudiar la epilepsia, que brindan la oportunidad de estudiar sus características, algunos utilizan estimulación eléctrica en ciertas zonas del cerebro, otros emplean sustancias químicas que producen excitación

en determinadas zonas del cerebro, ya sea por estimulación o por administración de sustancias químicas, se producen ciertas manifestaciones clínicas de las crisis que pueden ser: movimientos tónico-clónicos, sacudidas de perro mojado, aunque haya o no presencia de descargas neuronales con espigas (Ferreira et al , 1999).

Los mecanismos de acción que ejercen estos métodos, tienen el fin de incrementar la excitación en el cerebro, para producir un desequilibrio entre la excitación y la inhibición del cerebro, suceso característico de la epilepsia. Muchas de las sustancias que se emplean suelen ser agonistas al neurotransmisor excitatorio glutamato, ya que la aplicación tópica y sistémica de glutamato y aspartato o sus agonistas a animales en experimentación provoca crisis convulsivas. El glutamato activa los receptores NMDA, kainato. Los receptores de NMDA están bloqueados por concentraciones de  $Mg^{++}$ , tal bloqueo es dependiente de voltaje y cuando las neuronas se despolarizan se vuelven sensibles a los agonistas del NMDA como el ácido kaínico. Cuando estos receptores se hallan muy activados, se produce una entrada masiva de  $Ca^{++}$  a la neurona, que es responsable del daño neuronal y de los cambios plásticos que son característicos de las crisis epilépticas (Gil Nagel 2004; Gnatovskli, 2001; Ullal et al, 2005).

Los modelos experimentales ofrecen diversas ventajas como son:

- Estudiar características anatomofisiopatológicas.
- Estudiar la relación entre el daño cerebral provocado por la misma enfermedad y marcadores moleculares.
- Estudiar los efectos de las crisis recurrentes.
- Generar material biológico y examinarlo después de que ocurren las crisis.
- Estudiar las consecuencias de la enfermedad

De acuerdo a lo anterior, los modelos experimentales son un recurso de gran apoyo en la investigación de la epilepsia (Cole et al, 2002). En la siguiente tabla se enlistan los modelos que más se emplean para producir epilepsia:

Tipo de crisis	Modelos
Parciales simples	Aplicación tópica de metales: aluminio, cobalto, derivados férricos. Aplicación tópica de sustancias convulsionantes. Picrotoxina, estriquina, bicuculina. Estimulación eléctrica aguda. Lesiones criogénicas focales.
Parciales complejas	Ácido Kaínico. Toxina tetánica. Kindling eléctrico
Generalizadas tónico clónicas	Animales genéticamente predispuestos. Electroshock máximo. Administración sistémica de sustancias convulsionantes
Ausencias	Estimulación talámica. Administración sistémica de penicilina.
Status epilepticus	Convulsivo: administración sistémica de bicuculina Focal, multifocal: administración sistémica de ácido kaínico. Otros: pilocarpina. litio, homocisteína, estimulación eléctrica rápida y repetitiva.

Tabla 1. Principales modelos empleados para el estudio de la epilepsia. En la tabla se muestran los principales modelos que se emplean para el estudio de la epilepsia, tomando en cuenta el tipo de crisis que desea estudiarse.

Los dos modelos más usados para estudiar la epilepsia del lóbulo temporal en animales de laboratorio, son el kindling y el modelo del status epiléptico en el que se inyectan sustancias convulsionantes como el ácido kaínico y la pilocarpina, las alteraciones anatómicas de las ratas sometidas al modelo del ácido kaínico resultan similares a las descritas en el humano, por lo que éste constituye el modelo más aceptado para estudiar la epilepsia del lóbulo temporal (Pastor et al 2006).

## 2.2 El modelo del ácido kaínico.

El ácido Kaínico es un sólido cristalino del grupo de los kainoides; un grupo de aminoácidos excitatorios, los cuales activan los receptores de glutamato. Es extraído de un alga marina llamada *Digenea Simplex* usada en Japón para erradicar la ascariasis después de la guerra. La potente acción neurotóxica del ácido kaínico en las neuronas del sistema nervioso central fue descubierta en 1974. Se sabe que el ácido kaínico induce actividad epileptiforme si se administra de manera intracerebral o sistémica. Esta sustancia atrajo considerable interés en los científicos, debido a que puede ser utilizada para inducir status epilepticus límbico, cuyo daño producido es similar al de la epilepsia del lóbulo temporal, de allí que se emplee para estudiar este

tipo de epilepsia. Las dosis de 10 mg/kg aplicadas de manera intraperitoneal originan crisis severas tónico-clónicas en ratas (Sperk, 1994).

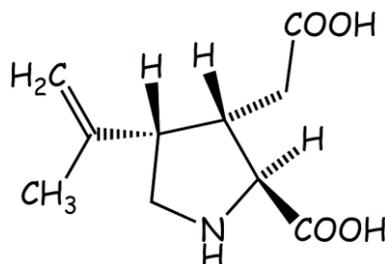


Fig. 14. Fórmula química del ácido kaínico. (Tomada de SIGMA Product Information Sheet, 2007).

### 2.2.1 Manifestaciones clínicas producidas por la administración de ácido kaínico

Cuando el ácido kaínico se inyecta en el hipocampo de la rata, el animal exhibe en un periodo de 4 a 6 horas, comportamientos anormales caracterizados por hiperactividad, sacudidas de “perro mojado”, convulsiones tónico-clónicas, salivación intensa y automatismos, que persisten horas después de la administración. La actividad electroencefalográfica después de la administración de ácido kaínico es sincronizada. (Conti et al, 2002; Curtis y Malik, 1985; Sidiqqi y Joseph, 2005; Sperk, 1994; Sperk et al 1998).

### 2.2.2 Daño cerebral provocado por la administración de ácido kaínico.

Las crisis provocadas por la administración del ácido kaínico causan degeneración neuronal en el sistema límbico, así como reducción en la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) potenciador de la síntesis de GABA, en el hipocampo, al igual que degeneración neuronal piramidal de las zonas CA3 y CA1 del hipocampo, así como de las células del giro dentado, ejerciendo alteraciones en la neurotransmisión de glutamato y de GABA. Varios estudios realizados con ácido kaínico (Bragin, et al 2004; Ben Ari 1988, Curtis et al 1985, Chiang et al 2004, Ellier

et al 1999, Lee et al 2000, Mingo et al 1997, Morin et al 1998, Popovici, et al 1988, Sperk et al 1998, Sperk, 1994, 2006; Shikhanov et al 2005, Tremblay et al, 1985, Tsunashima et al 1997, Ullal et al 2005, Wu et al, 2003, Yoshida et al 2004, Zackzec et al 1981, 1982) reportan que su administración en dosis de 10mg/kg, este ácido produce daño en varias regiones cerebrales tales como la corteza entorrinal y la amígdala. A este nivel, actúa sobre los receptores de NMDA estimulándolos excitotóxicamente produciendo mayor permeabilidad de las neuronas al  $Ca^{++}$ , lo que conduce a la muerte de éstas.

Asi mismo, produce disminución en la actividad del receptor  $GABA_A$  asociado a canales de  $Cl^-$  provocando alteraciones en el proceso de inhibición. También causa hiperactividad en los receptores metabotrópicos mGluR5 y mGluR6, los cuales se hallan implicados en la despolarización masiva que se produce en la célula, ya que es un agonista de estos receptores, de tal manera que facilita su acción (Ullal et al, 2005). El ácido kaínico induce re-inervación de la conectividad hipocámpica de las fibras musgosas, ya que estudios realizados ( Gutiérrez et al 1999; Sidiqqi et al, 2005, Wu et al, 2003) reportan que las fibras musgosas del giro dentado se extendían hasta el área CA1 del hipocampo, debido a la destrucción casi total de la zona CA3.

El daño causado por el ácido kaínico es muy similar al que se encuentra en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, pues en estudios realizados con humanos y animales como el de Tremblay y cols. (1985) se reportó que al utilizar ácido kaínico, los cerebros de las ratas como en los de pacientes (postmortem), el daño causado por la epilepsia del lóbulo temporal se encontraba en las zonas H3/CA3, H1/CA1 y el giro dentado. La figura 15 muestra las similitudes que existen entre el hipocampo humano y el hipocampo de la rata, similitudes que hacen posible el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal en las ratas.

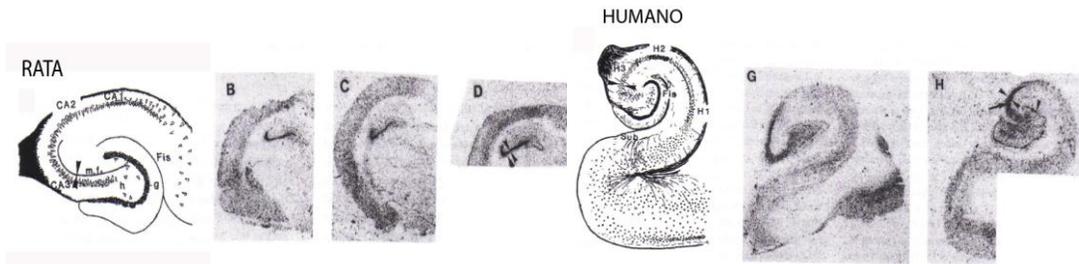


Fig. 15. Hipocampo. En estas dos figuras se muestra el hipocampo de la rata y el hipocampo del humano, en las Fig A y F se muestran a manera esquemática el hipocampo de la rata y del humano, en las figuras B,C y D se muestra el daño producido en la rata por la administración de ácido kaínico, a las 0, 24, 48 hrs después de la administración. En tanto que las figuras G y H muestran el daño producido por la epilepsia del lóbulo temporal en el hipocampo humano, a manera postmortem . (Modificado de Tremblay et al, 1985).

### 2.2.3 El ácido kaínico y el sueño.

De acuerdo con lo que se sabe acerca del ácido kaínico como modelo para producir epilepsia del lóbulo temporal, es conveniente resaltar sus efectos en el sueño, que es lo que nos ocupa en la presente investigación y a pesar de que no existen muchos estudios realizados sobre los efectos que ejerce el ácido kaínico en el ciclo de vigilia-sueño, Ayala-Guerrero y cols (2002) reportaron que al aplicar ácido kaínico a ratas y registrar su ciclo de sueño-vigilia, las ratas tardan cierto tiempo en restaurar el ciclo, de tal manera que durante el día experimental las fases de sueño se encontraron completamente ausentes, esto correlaciona con estudios (Ayala-Guerrero et al, 2007; Clemensz et al, 2005; Ferreira et al, 1999; Kumar et al, 2001; Silvestri et al, 2004; Scholtes et al, 2005) en los que se reporta que la epilepsia causa alteraciones en el sueño de los pacientes, pero también reportan que la privación de la fase MOR incrementa la vulnerabilidad hacia las crisis epilépticas.

De tal manera que la utilización de este modelo experimental nos brinda información valiosa acerca de la epilepsia del lóbulo temporal y resulta de gran utilidad para estudiar las alteraciones producidas sobre el sueño y su control por medio de la utilización de fármacos antiepilépticos.

## CAPITULO 3 Epilepsia y sus antecedentes.

### 3.1 Definición de epilepsia

La epilepsia es una patología cerebral que se manifiesta clínicamente por crisis espontáneas, recurrentes, que son producto del desequilibrio entre la inhibición y la excitación de las células cerebrales (Cabo de la Vega et al, 2006; Fritschy et al, 1999).

### 3.2 Tipos de crisis epilépticas

Las crisis epilépticas se clasifican de acuerdo a la Asociación Mexicana de Neurología principalmente en:

Generalizadas: son crisis caracterizadas por descargas neuronales anormales en ambos hemisferios, con pérdida de la conciencia desde el principio y aparición de fenómenos autónomos generales asociados a convulsiones e hipotonía muscular (García, 1999; Kandel et al, 2001)

Parciales: también denominadas crisis focales, son un grupo de crisis en las cuales las descargas neuronales se hallan localizadas en un determinado lugar del cerebro, de tal forma que la crisis comienza en ese lugar o foco, para extenderse a otros grupos de neuronas interconectadas con este foco inicial. A su vez encontramos dos tipos de crisis parciales: el primero es el de las crisis parciales simples; que se caracterizan por no afectar la conciencia, la duración es de 1 a 2 minutos aproximadamente y sólo se presentan en una determinada área del cerebro. El segundo es el de las crisis parciales complejas que se caracterizan por comenzar en un área determinada del cerebro, para luego propagarse hacia los dos hemisferios y provocar la pérdida de conciencia en el individuo, acompañada de automatismos. Pueden iniciarse como crisis parciales simples para convertirse en crisis tónico clónicas, es decir, las crisis comienzan cuando aparece una súbita contractura muscular tónica que cuando alcanza la musculatura respiratoria produce un ronquido, un grito o gemido y la caída del paciente al suelo en estado tónico, puede herirse en ocasiones con la caída. El paciente yace rígido durante la contracción tónica, puede

haber apnea y cianosis, mordedura de lengua y emisión involuntaria de orina. Al final de la crisis cae en un sueño profundo del que despierta muy repuesto y adolorido, con cefalea en la mayoría de los casos. Pueden aparecer en la infancia y en la vida adulta, cada 1-3 meses, ocasionalmente cada pocos días (Carlson, 2001; Fritschy et al, 1999, García, 1999; Kandel et al, 2001). En la siguiente tabla se enlistan los diferentes tipos de crisis que existen, de acuerdo a su naturaleza. La primera columna describe el tipo de crisis (ya sea parcial o generalizada) mientras que la segunda columna describe los distintos tipos de crisis que se encuentran en el rubro correspondiente:

TIPO DE CRISIS	EN LAS CUALES SE ENGLOBAN:
1. PARCIALES	<p><b>1. Relacionados con su localización</b></p> <p>1.1.1. Idiopáticos: epilepsia infantil benigna con puntas centro temporales</p> <p>1.1.2. Epilepsia infantil con paroxismos occipitales</p> <p>1.1.3 Epilepsia primaria de la lectura</p> <p><b>1.2. Sintomáticas</b></p> <p>1.2.1 Epilepsia parcial continua</p> <p>1.2.2 Epilepsia refleja</p> <p>1.2.3 Lóbulo temporal, frontal, parietal y occipital.</p> <p><b>1.3. Criptogénicas(sintomáticas de etiología incierta).</b></p>
2. GENERALIZADAS	<p><b>2.1 Idiopáticas</b></p> <p>2.1.1. Convulsiones neonatales familiares benignas</p> <p>2.1.2. Convulsiones neonatales benignas</p> <p>2.1.3. Epilepsia mioclónica benigna de la niñez</p> <p>2.1.4. Epilepsia ausencias infantiles</p> <p>2.1.5. Epilepsia ausencia juveniles</p> <p>2.1.6. Epilepsia mioclónica juvenil</p> <p>2.1.7. Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas</p> <p>2.1.8. Epilepsia idiopáticas generalizadas no bien definidas</p> <p>2.1.9. Epilepsia reflejas</p> <p><b>2.2. Criptogénicas y/o sintomáticas.</b></p> <p>2.2.1. Síndrome de West.</p> <p>2.2.2. Síndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>2.2.3. Epilepsia con crisis mioclono-astáticas.</p> <p>2.2.4. Epilepsia con ausencias mioclónicas</p> <p><b>2.3. Sintomáticas.</b></p> <p>2.3.1. Etiología no especificada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- encefalopatía mioclónica temprana</li> <li>- encefalopatía epiléptica infantil temprana.</li> </ul> <p>2.3.2. Síndromes específicos Crisis Convulsivas que se pueden complicar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- malformaciones</li> <li>- heredo-metabólicas</li> </ul>

Tabla 2. Tipos de crisis epilépticas agrupadas de acuerdo a su naturaleza, ya sea parcial o generalizada. (Tomada de CAMELICE: Capítulo Mexicano de la Liga contra la Epilepsia y la Academia Mexicana de Neurología, 2008)

### 3.3 Epilepsia del lóbulo temporal.

La epilepsia del lóbulo temporal es una de las epilepsias que se encuentra en una gran parte de la población epiléptica, es decir, es el tipo de epilepsia más común que presentan los pacientes. Su investigación resulta importante, debido a su prevalencia con respecto a otros tipos de epilepsias. Clínicamente, la epilepsia del lóbulo temporal comienza con una convulsión prolongada a temprana edad, seguida por un periodo de remisión después del cual las crisis re-emergen y se pueden convertir en intratables. Las crisis que se inician a temprana edad son suficientes para causar epilepsia y daño hipocámpico, pues los eventos moleculares y celulares que acompañan a las crisis en esta etapa, pueden predisponer al cerebro a inducir nuevas crisis futuras que causen daño cerebral (Koh et al, 1999).

La epilepsia del lóbulo temporal se caracteriza por crisis estereotipadas que consisten en la sensación de malestar epigástrico, detención de la actividad, mirada perdida, cambios en el estado de conciencia, automatismos, movimientos tónico clónicos en general y sensación de temor manifestada con activación autonómica, las crisis de la epilepsia del lóbulo temporal son del grupo de las crisis parciales complejas. Desde el punto de vista fisiopatológico se observa esclerosis hipocámpica, muerte neuronal debida a despolarización masiva y gliosis, aspectos de los cuales se hablará en el siguiente apartado (Oroquieta et al, 2002; Volcy-Gómez, 2004).

#### 3.3.1 Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal.

Se ha descrito que dentro de las estructuras que se relacionan con la epilepsia del lóbulo temporal, el hipocampo juega un papel muy importante. Así mismo se ha mostrado que también juega un papel importante en el procesamiento de la información visoespacial y distintos tipos de memoria. Se divide en la zona del

Cuerno de Ammon (CA), en las áreas CA1, 2, 3 y 4 y el giro dentado, también se le conoce como circuito tresináptico, que abarca tres diferentes vías; la primera comienza en la corteza entorrhinal y proyecta hacia las células granulares del giro dentado, la segunda vía proyecta desde las células granulares del giro dentado hacia el área 3 (CA3) a las células piramidales y la última vía que conforma el circuito presináptico, parte de CA3 hacia la zona de CA1. (Véase fig. 16).

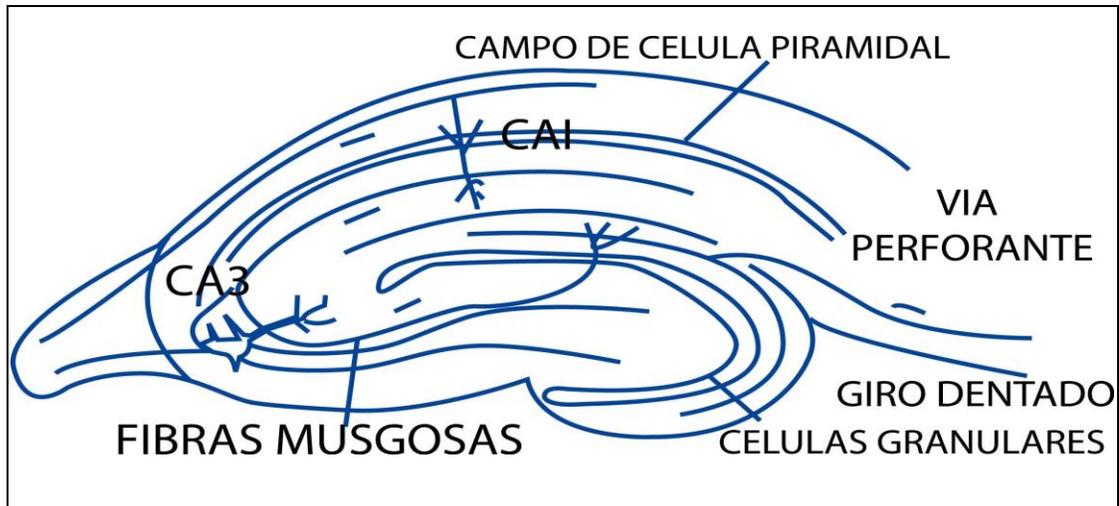


Fig 16. Circuito tresináptico. En la figura se ilustra el circuito tresináptico, que abarca tres principales vías; desde la corteza entorrhinal hacia las células granulares del giro dentado. La segunda va desde las células granulares hacia el área CA3 del hipocampo y la última va desde CA3 hacia CA1 en el hipocampo.

Las áreas CA1 y CA3 tienen células piramidales que disparan espigas aisladas o rápidas series de ellas, cada serie contiene de 2 a 6 espigas en intervalos cortos y con atenuación distinta. Los intervalos en que disparan las células piramidales juegan un papel importante en el procesamiento de la información que llega procedente de otras zonas cerebrales. El área CA3 debe su importancia a que produce más espigas en cada disparo con respecto al área CA1 con la cual tiene conexiones, para formar asociaciones rápidas en situaciones nuevas y es el punto de intermedio entre las conexiones del área CA1 y el giro dentado. (Véase fig 14). Estas áreas resultan de vital importancia en la producción de los ritmos theta que se presentan durante el ciclo vigilia-sueño (Sneider et al 2006).



Fig..17 Hipocampo. La figura ilustra algunos componentes del circuito tresináptico y la formación hipocámpica. (Modificada de: “Aprendizado e memoria”, artículo del grupo de Neurobiología de la Universidad Federal de Minas en Brasil: <http://www.icb.ufmg.br/biq/neuronet/grupoc/gd4grupo3.htm>, el link para la imagen sola es: [http://www.icb.ufmg.br/biq/neuronet/grupoc/gd4grupo3\\_arquivos/image015.jpg](http://www.icb.ufmg.br/biq/neuronet/grupoc/gd4grupo3_arquivos/image015.jpg) )

### 3.3.1.1 Despolarización masiva

La clave de la neurotransmisión sináptica es el potencial de acción, que produce despolarización en la terminal presináptica, lo suficiente como para abrir los canales de  $Ca^{++}$  dependientes de voltaje. El flujo de  $Ca^{++}$  por estos canales provoca que las vesículas presinápticas se aproximen hacia la membrana presináptica para liberar el neurotransmisor. A nivel postsináptico, la despolarización se produce por la apertura de canales iónicos de  $Na^+$  y  $K^+$ , que se activan por glutamato. El principal neurotransmisor del tipo excitatorio es el glutamato, que actúa sobre receptores de tipo ionotrópico (receptores NMDA, AMPA, kainato) y metabotrópicos (que activan segundos mensajeros). La liberación del neurotransmisor glutamato da como resultado la activación de los receptores de glutamato, que producen una mayor entrada de  $Na^+$  a la célula, mientras que el receptor NMDA potencia la despolarización, que produce a su vez la entrada de  $Ca^{++}$  a la célula y activa canales de  $K^+$  dependientes de voltaje que hacen que salga el  $K^+$  que se encuentra en el interior de la célula, ello hace que el umbral de disparo sea sobrepasado y se produzca un potencial de acción (Glitsch, 2007; Kandel et al, 2001).

La despolarización masiva se produce debido a la entrada de  $Ca^{++}$  a las células, de tal forma que, éste activa varias vías de generación de radicales libres como la

sintetasa del óxido nítrico, éstas alteran la fosforilación oxidativa en la mitocondria y activan una serie de enzimas que en conjunto tienen consecuencias nocivas para la neurona. La activación de la sintetasa del óxido nítrico producida por la entrada de calcio extracelular es tóxica para la neurona, ya que se activa la producción de radicales libres. (Valencia, Mishra, Zubrow, Fritz, Katsetos, Delivoria y Legido, 2006).

El aumento de calcio produce también activación de las fosfolipasas, las cuales incrementan la concentración de ácidos grasos libres que a su vez produce aumento de calcio proveniente de la mitocondria. La generación de los radicales libres produce la activación de los receptores excitatorios de NMDA. También se presenta una activación excesiva de receptores AMPA de glutamato, debido a la liberación excesiva de este neurotransmisor. Otro de los efectos del aumento excesivo de calcio es la activación de la cascada de caspasas (especialmente la caspasa 3) a su vez esto produce fragmentación del DNA con muerte neuronal por apoptosis (véase fig. 18), (Valencia et al, 2006; Siegel et al, 1999).

Posteriormente se produce un desequilibrio en la acción inhibitoria o hiperpolarización. El principal neurotransmisor inhibitor es el Ácido gamma amino butírico (GABA), que se sintetiza a partir de ácido glutámico debido a la acción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y es metabolizado por la transaminasa de ácido glutámico (GABA-T). Su acción se lleva a cabo actuando a través de los receptores  $GABA_A$  y  $GABA_C$  abriendo los canales de  $Cl^-$ . El flujo de  $Cl^-$  arrastra a la membrana hacia la hiperpolarización y también actúa a través de los receptores  $GABA_B$  abriendo los canales de  $K^+$  y  $Ca^{++}$ . El receptor  $GABA_B$  está ligado a proteínas G, a nivel presináptico modula la supresión de la liberación del neurotransmisor por medio de la inhibición de los canales de  $Ca^{++}$  dependientes de voltaje y sus alteraciones a nivel presináptico provocan en las células glutamatérgicas una mayor liberación del neurotransmisor. Al presentarse la despolarización masiva, ocurre el desequilibrio entre inhibición y excitación de la célula, pues al no

presentarse la inhibición ocurre la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  masiva en la célula y ello produce muerte celular (Goodman & Gilman, 2002; Herranz, 2003).

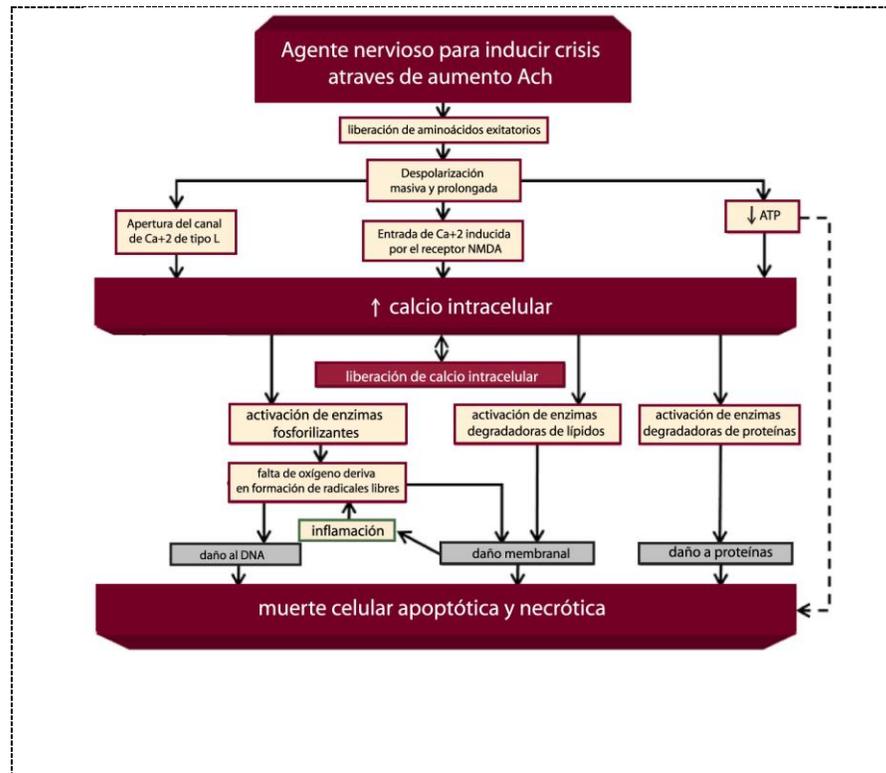


Fig 18. Apoptosis. En la figura se ilustra a manera de cuadro sinóptico las características de la muerte celular por apoptosis (Modificada de Goodman & Gilman, 2002)

### 3.3.1.1.1 Daño en el hipocampo (áreas CA1, CA3) y giro dentado

Los daños producidos en el hipocampo, se caracterizan principalmente por daños en las zonas CA1, CA3 y CA4, traducidos en muerte celular debida a la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  masiva a las células piramidales, granulares e interneuronas, así como en las células del giro dentado, ello debido a la despolarización masiva que se produce en la epilepsia (Cabo de la Vega et al, 2006; Fritschy et al, 1999; Zaczek et al, 1982).

El hipocampo epiléptico afecta poblaciones de células GABAérgicas, debido a decremento en la síntesis de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) y a una inhibición de los receptores  $\text{GABA}_A$  y  $\text{GABA}_C$ , encargados de abrir los canales de  $\text{Cl}^-$  e inducir una hiperpolarización de la célula. Produce cambios en el receptor  $\text{GABA}_B$  en las regiones CA1 y CA3,. La desconexión glutamatérgica de

interneuronas del hilio provoca excitación en el giro dentado y en la región CA3, de manera que facilita la generación de descargas anormales (Pastor et al, 2006; Furtinger et al, 2003, Fritschy et al, 1999).

Diversos estudios (Cabo de la vega et al, 2006; Camfield et al, 2002; Furtinger et al, 2003; Gutiérrez et al, 1999; Herranz, 2003; Oroquieta et al, 2002; Ullal et al, 2005; Volcy-López, 2004) reportan que en la epilepsia hay un desequilibrio debido a un déficit de GABA pero no sólo en la liberación del neurotransmisor como tal, sino también en los receptores de éste y en sus subunidades, ya que algunas de éstas como la  $\alpha 1$  que se halla en interneuronas y en el área CA3 del hipocampo,  $\alpha 3$  en el área CA1 y las células hiliares del giro dentado se ven afectadas en la epilepsia del lóbulo temporal. Sidiqqi y cols (2005) reportaron daños en las zonas CA1 y CA3 del hipocampo, encontrando pérdida neuronal a las 16 semanas de la aplicación del ácido kaínico en ratas, de igual manera encontraron muerte neuronal en las células hiliares del giro dentado, aunado a otros fenómenos que se producen como la esclerosis hipocámpal y la gliosis reactiva. (Véanse fig 19 y 20).

En condiciones normales, no existen proyecciones del giro dentado que vayan directo hacia la zona CA1, ya que este circuito, llamado tresináptico. En la epilepsia se produce algo llamado esclerosis hipocámpal que se detalla en el siguiente apartado.

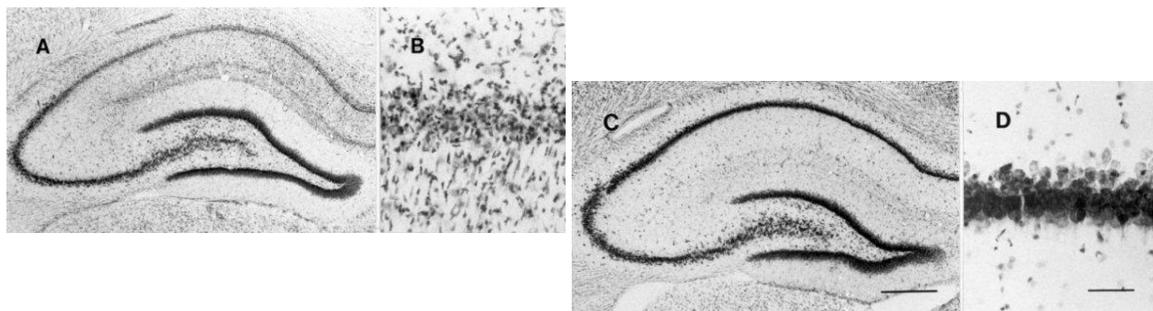


Fig 19 y 20. Daño en las zonas CA1 y CA3 del hipocampo. A y B: Se observa pérdida de células piramidales en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. C y D: Se muestra la astrogliosis producida en las zonas CA1 y CA3 del hipocampo, producida por la pérdida celular a causa de la epilepsia. (Modificada de Smith-Swintosky et al, 1996).

### 3.3.1.1.1 Esclerosis del circuito tresináptico.

La reorganización del circuito tresináptico solo ocurre en condiciones patológicas, ya que las fibras musgosas se extienden desde el giro dentado hacia CA1 y producen excitación neuronal. En la epilepsia del lóbulo temporal hay destrucción del área CA3 y ello produce la reinervación de las fibras musgosas, para conectar las zonas CA1 y el giro dentado. (véanse fig 19 y 20) La reinervación de las fibras musgosas constituye un mecanismo de ampliación de las descargas de naturaleza glutamatérgica, debido a incrementos de descargas del receptor NMDA asociado a las fibras musgosas. Las fibras musgosas causan alteraciones en los receptores AMPA, haciéndolos más permeables al  $Ca^{++}$  y en los receptores de kainato incrementados en la zona CA3 del hipocampo, pero no en el giro dentado (Gutiérrez et al, 1999, Pastor et al, 2006; Tremblay, 2003).

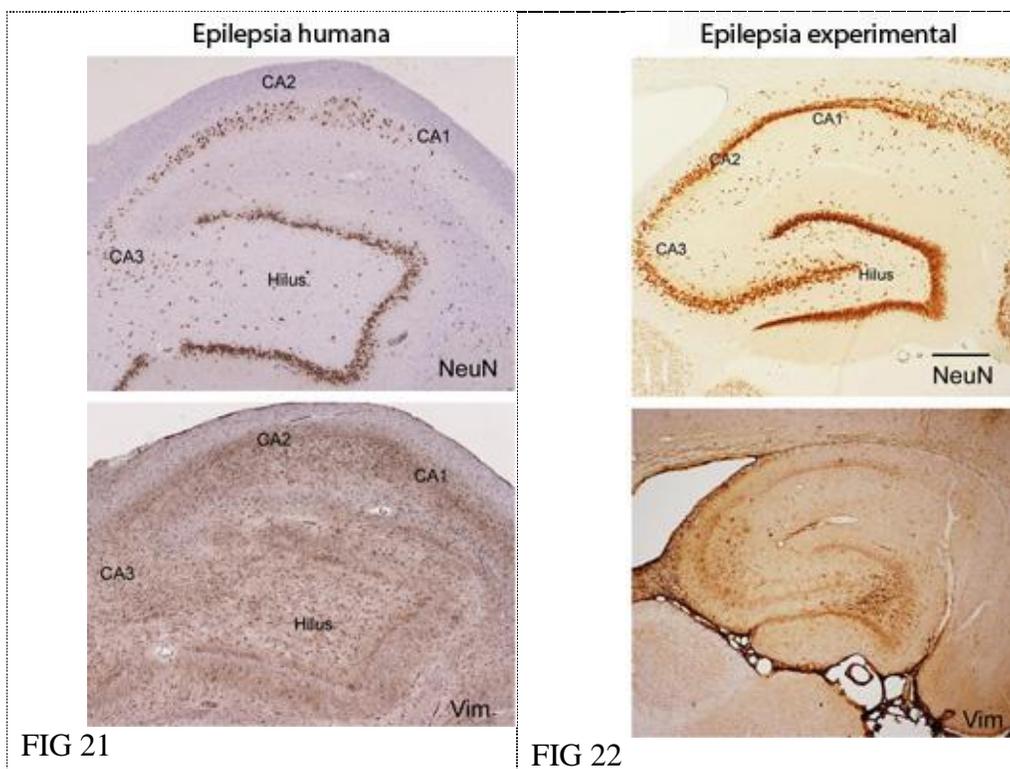


Fig 21 y 22. Esclerosis hipocampal. En la figura 18 se muestra la esclerosis en el hipocampo humano y en la figura 19 se muestra en el hipocampo de la rata, debida a la pérdida celular en la zonas CA1, CA3 y el giro dentado. (Modificada de Neuroglia consortium : [www.neuroglia.eu/aronica.php](http://www.neuroglia.eu/aronica.php).)

### 3.3.1.1.2 Gliosis reactiva.

La gliosis reactiva es una respuesta del cerebro ante el daño cerebral, que resulta en epileptogénesis, pues la gliosis reactiva tiende a producir más crisis, debido a la apertura de canales de  $K^+$  dependientes de voltaje, inducida por la despolarización repetitiva, el  $K^+$  se acumula afuera de la célula y ello resulta en excitabilidad celular anormal. (véanse fig 21 y 22). Se ha encontrado dilatación del citoplasma de los astrocitos perivasculares y perineuronales, lo que se relaciona estrechamente con la entrada y la acumulación de calcio en las mitocondrias de las dendritas basales y en el soma de las neuronas de CA1 y CA3 del hipocampo (D'Ambrosio, 2004; Ferrer, 2001)

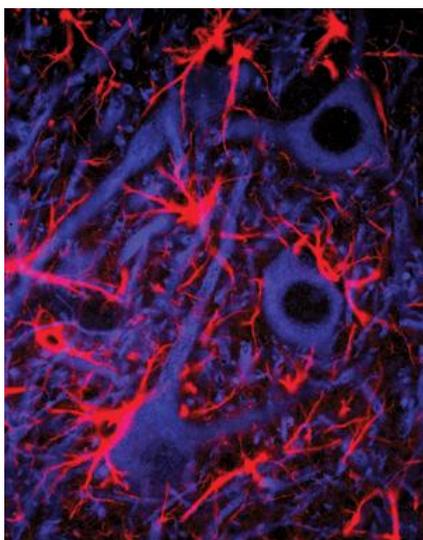


FIG 23

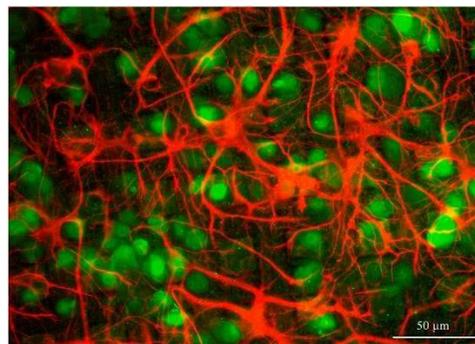


FIG 24

Fig 23 y 24: Astrogliosis del hipocampo. En la figura 23 se ilustra la astrogliosis hipocámpal como reacción a la administración del ácido kaínico en el estudio de Sperk et al, 1998, en tanto que la figura 21 muestra las células gliales en su condición normal, en el mismo estudio.

La epilepsia del lóbulo temporal produce daños severos en la formación hipocámpal, produciendo mayor excitación en ella y haciéndola más vulnerable a nuevas crisis. De allí que se sintetizen fármacos que controlen las crisis y coadyuven

a la estabilización del desequilibrio producido por la hiperexcitabilidad cortical, característica de la epilepsia.

## CAPITULO 4. Fármacos Antiepilépticos.

### 4.1 Fármacos antiepilépticos y sueño.

El ácido gammaaminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso, pero no es un buen candidato para ser antiepiléptico, dado que no puede atravesar la barrera hematoencefálica, de allí que surjan fármacos agonistas a este neurotransmisor. En el manejo de la epilepsia deben emplearse los medicamentos que ofrezcan un mejor control de las crisis, pero considerando la influencia que puedan tener estos fármacos sobre la calidad de vida del paciente. El principal problema que presentan los fármacos antiepilépticos clásicos, aparte de la existencia de pacientes farmacorresistentes, se debe a que cuando se toman por mucho tiempo pueden causar daño cognitivo, esto es, pueden mejorar el manejo de las crisis, pero deterioran la calidad de vida del sujeto (Levy, 1995; Leszczyszyn et al, 2004; Malagón, 2003; Saíz Díaz, 2004).

El antiepiléptico ideal podría ser una sustancia que aboliera las crisis sin efectos secundarios. La introducción reciente de nuevos antiepilépticos que tienen menos efectos secundarios y múltiples mecanismos de acción, pueden ayudar en el control de las crisis, que significaría la estabilización de las etapas de sueño (Bertorelli et al, 1996; Placidi et al, 2000 y 2001; Saíz Díaz , 2004).

Los distintos fármacos antiepilépticos también desempeñan un papel importante en la alteración del sueño, ya que afectan su organización; muchos antiepilépticos viejos reducen el porcentaje del sueño en la fase de ondas lentas, pero también en la fase MOR e incrementan los despertares, creando una tendencia hacia la fragmentación del sueño y por consiguiente, somnolencia excesiva diurna. Antiepilépticos como los barbitúricos y las benzodiazepinas pueden incrementar la fase de sueño de ondas lentas pero tienen una tendencia a reducir la fase MOR a largo plazo. La lamotrigina, es un fármaco de nueva generación del que se ha descubierto que ayuda al control de las crisis epilépticas, sin embargo, se ha descubierto que puede producir insomnio. (Bazil, 2003; Kumar et al, 2001; Malagón, 2003; Malow et al, 2002; Peraita Andrados, 2004; Sancho, 2002; Placidi et al, 2001; Rufo-Campos,

2002). En la siguiente tabla se muestran los fármacos antiepilépticos clasificados de acuerdo a la familia de fármacos a la que pertenecen:

Benzodiacepinas	Barbitúricos	Carbamatos	Carboxamidas	Acidos grasos	Análogos de GABA	Hidantoínas
Clobazam	Fenobarbital	Felbamato	Carbamazepina	Vigabatrina	Gabapentina	Fenitoína
Clonazepam	Primidona		Oxcarbazepina	Tiagabina	Pregabalina	Difenilhidantoína
Lorazepam				Progabida	Vigabatrina	

Tabla 4. Fármacos antiepilépticos y sus familias. En la tabla se ilustran, agrupados en familias, los fármacos antiepilépticos. (Malagón, 2003; Saíz Díaz, 2004).

#### 4.2 Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

Los fármacos antiepilépticos ejercen una acción directa en las membranas de la neurona y en las sinápsis. Además, crean cambios lentos en la distribución iónica, así como en las funciones endócrinas y metabólicas (Herranz, 2003).

Fármaco	Mecanismo de acción.
Todos, excepto ethosuximida, tiagabina y levetiracetam	Inhibición del canal de Na <sup>+</sup> dependiente de voltaje.
Todos los fármacos	Potenciación GABAérgica.
Todos los fármacos	Antagonismo glutaminérgico.
Todos los fármacos	Inhibición del canal de K <sup>+</sup> dependiente de voltaje.
Casi todos los fármacos excepto ethosuximida	Bloqueo de los canales tipo T de Ca <sup>++</sup> .
Todos los fármacos	Inhibición de la enzima GABA T.

Tabla 5. Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos. En la tabla se resumen los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos. (Czypinski et al, 2005; Herranz, 2003; Levy, 1995; Serrano-Castro et al, 2001).

Todos estos mecanismos, con el fin de conseguir el fármaco ideal, que se puede definir como aquel capaz de eliminar todo tipo de crisis, sin ningún efecto adverso y

con un buen perfil farmacocinético, para evitar la propagación de nuevas crisis y evitar la despolarización masiva de las células que ocurre en la epilepsia.

#### 4.3 Gabapentina.

La gabapentina (GBP) O ácidoaminometilciclohexaneacético, es un fármaco análogo al ácido gammaaminobutírico (GABA), sin embargo no afecta a éste directamente, sino a mecanismos que potencian su liberación dentro del sistema nervioso (Sancho, 2002; Herranz, 2003).

La gabapentina fue creada como un fármaco estructuralmente similar al GABA, pero que fuera liposoluble y pudiera atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, se ha utilizado en pacientes con temblor, neuropatía, neuralgia, menopausia, síndrome de piernas inquietas y en 1994 se aprobó en E.U. como terapia añadida en adultos con crisis parciales o secundariamente generalizadas, ha sido probado en países como Australia, Sudáfrica, Canadá y el continente europeo, con una buena tolerancia con respecto a la carbamazepina y una reducción de las crisis hasta en un 50% durante el primer año de tratamiento, aunque no es eficiente en crisis de ausencia y mioclonías (García Borreguero et al, 2002; López del Val et al, 2003; Mcgovern, 2006; Mimenza-Alvarado et al, 2004; Sancho, 2002).

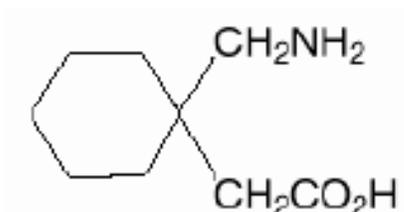


Fig 25. Fórmula química de la gabapentina.

Diversos estudios (Levy, 1995; Placidi et al, 2000, Sancho, 2002; Cilio, 2003; Leach et al, 1997) han reportado que la gabapentina es eficiente a dosis bajas, (15-80mg/kg) en sujetos con crisis parciales o secundariamente generalizadas, como monoterapia o añadida en politerapia, reduciendo la actividad locomotora e

incrementando la neuroprotección contra las crisis epilépticas y siendo efectiva en el tratamiento de crisis refractarias, con respecto a otros fármacos antiepilépticos de nueva generación

García Borreguero y cols (2002) reportaron que la gabapentina era eficiente en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas; al comparar sujetos con el padecimiento y sujetos con placebo, encontraron diferencias significativas.

Mcgovern (2006) reportó que la gabapentina es efectiva en el tratamiento de la neuropatía debido a su unión con la subunidad  $\alpha 2\delta$  que modula la activación de canales de  $Ca^{++}$  del tipo N y T que juegan un papel importante en el aumento del dolor.

#### 4.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia de la Gabapentina

La cinética es lineal hasta dosis de aproximadamente 600mg cada 8 hrs, ello previene efectos tóxicos graves en caso de que se diera alguna sobredosis del fármaco. La biodisponibilidad de la gabapentina es más pequeña si la dosis es alta, esto es, a una dosis de 2400mg por día, que es la dosis más alta, la biodisponibilidad es de un 27%, aunque disminuye hasta un 20% si el fármaco se toma junto con antiácidos. La concentración máxima se alcanza 2-3 hrs de su administración, se elimina por vía renal y su vida media es de 5 a 9 horas, aunque puede variar de 5-22 hrs sin alteración aunque se tomen múltiples dosis. La dosis efectiva diaria en pacientes de 3-12 años es de 40mg/kg, además no afecta la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos (Levy, 1995, García-Albea et al, 2003, Parke-Davis, 2007).

Con respecto a la farmacodinamia, la gabapentina posee varios mecanismos de acción, que son los siguientes:

- Al activar el receptor  $GABA_B$  presináptico, la gabapentina interactúa con la subunidad  $\alpha 2\delta$  del receptor, encargada de la modulación y activación de los canales de  $K^+$  para producir la acción inhibitoria hiperpolarizante. Los canales de  $K^+$

repolarizan la membrana y frenan descargas rápidas (Davies et al 2007, Dooley et al, 2006; Herranz 2003, Levy, 1995; Mcgovern, 2006).

- Así mismo, la subunidad  $\alpha 2\delta$  del receptor GABA<sub>B</sub> presináptico, esta implicada en la reducción de la activación en los canales de Ca<sup>++</sup> de tipo L, N, P/Q presinápticos para evitar la liberación de transmisor (Borowicz et al, 2002; Bussieres et al, 1999; Cilio, 2003; Davies et al 2007, Dooley et al, 2006; Fink et al, 2000; García et al 2003, Herranz 2000, 2003; Jarvis et al, 2007; Triggle, 2007 ).

- También muestra una inhibición en la GABA T, enzima que cataboliza el GABA. Por medio de este mecanismo eleva el nivel de GABA (Herranz,2000, 2003; Levy 1995, Leach et al, 1997)

- Produce una potenciación de la glutamato descarboxilasa (GAD). Esta enzima es la única responsable de que el glutamato se convierta en GABA y su acción es irreversible (Herranz, 2000, 2003; Placidi et al 2000).

- Inhibe los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes (presinápticos). El canal de Na<sup>+</sup> produce entrada de Na<sup>+</sup> a la célula, esto genera potenciales de acción en respuesta a la despolarización de la membrana, que es esencial en la propagación de las crisis. La inhibición de estos canales a nivel presináptico reducen la liberación de neurotransmisores como el glutamato (Borowicz et al 2002; García et al 2003).

Los múltiples mecanismos de acción de este fármaco, demuestran el porqué ha sido utilizada en diversos padecimientos como el tratamiento de la neuropatía y el síndrome de piernas inquietas, al reducir la despolarización masiva celular y potenciar la liberación de GABA. (véanse fig. 26 y 27).

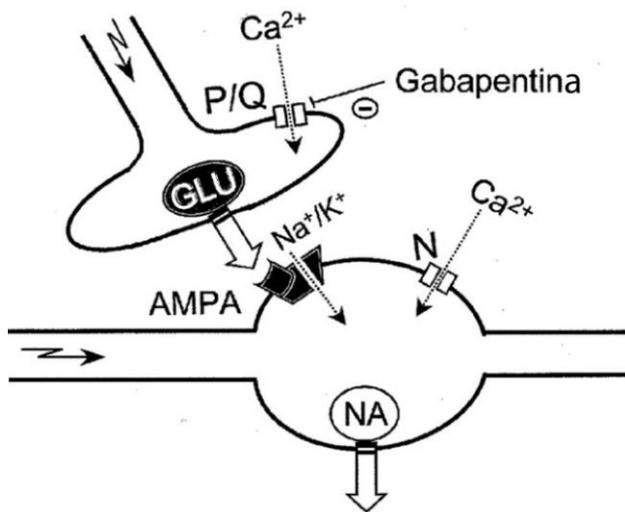


FIG 26

Fig 25. Mecanismos de acción de la gabapentina. La figura muestra a manera de esquema el mecanismo de acción de la gabapentina; una reducción del flujo de glutamato a través de la inhibición de los canales de  $Ca^{++}$  dependientes de voltaje de tipo P/Q. Indirectamente se reduce la liberación de noradrenalina a través de la estimulación de receptores AMPA. Abreviaturas: GLU: glutamato, NA: noradrenalina, AMPA receptores AMPA. (Modificada de Fink et al, 2000). Fig. 26. Canal de Calcio en el que se aprecia la subunidad  $\alpha_2\delta$  (Modificado de Davies et al, 2007).

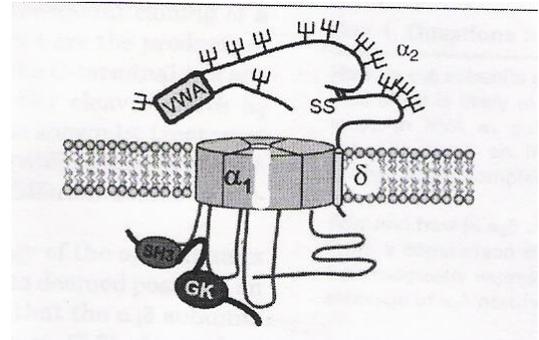


FIG 27

En animales, gabapentina penetra fácilmente al cerebro y evita las convulsiones causadas por electrochoque máximo, por convulsivantes químicos, incluyendo inhibidores de la síntesis de GABA y en modelos genéticos de convulsiones (Parke-Davis, 2007).

#### 4.3.2 Gabapentina y sueño

La gabapentina forma parte de la nueva generación de fármacos antiepilépticos, posee diversos mecanismos de acción, que no sólo participan en el control de las crisis en pacientes con crisis parciales simples y complejas, sino que la hacen diferente de los fármacos antiepilépticos tradicionales, cabe destacar que no sólo es importante la actuación del fármaco en el control de las crisis, sino también en el rol que desempeña en procesos como el ciclo vigilia-sueño, que es esencial en la calidad de vida del sujeto, ello debido a que las alteraciones en este ciclo, pueden ocasionar a

su vez alteraciones en el desempeño de la vida cotidiana del sujeto. Estudios (Foldvary et al, 2002; Placidi et al, 2002; Valdizan et al, 1999) realizados con gabapentina administrada a pacientes con epilepsias parciales refractarias, reportan que ante la fragmentación de las etapas 1 y 2 de sueño en humanos, la gabapentina evitó de manera significativa la fragmentación presentada en estas 2 etapas, así como los despertares durante la fase de sueño lento en su totalidad, a su vez, los estudios muestran que la gabapentina aumenta significativamente la fase de sueño MOR, finalmente se encontró que la gabapentina es menos disruptiva para el sueño de los pacientes con epilepsia, con respecto a otros antiepilépticos que prolongan la latencia al sueño e incrementan los despertares nocturnos. De tal forma, que la gabapentina pudiese tener efectos restauradores en el ciclo de sueño-vigilia, pero también podría ayudar al control de las crisis parciales nocturnas y por consiguiente, a mejorar la calidad de vida de los sujetos.

## CAPÍTULO 5

### 5.1 Objetivos.

#### Objetivo General.

❖ El objetivo general del presente trabajo es conocer las alteraciones que se producen en el ciclo de sueño en las ratas a las cuales se les induce epilepsia del lóbulo temporal, mediante la administración intraperitoneal de ácido kaínico se pretendió observar cómo la epilepsia puede alterar el ciclo de sueño-vigilia y con ello la actividad de los animales. A su vez se pretendió observar cuáles eran los efectos de uno de los fármacos antiepilépticos de nueva generación (Gabapentina) en el ciclo de sueño de los animales, de tal forma que se administró el fármaco antiepiléptico para comparar su efecto con el del ácido kaínico y evaluar su posible participación en la restauración del sueño.

#### Objetivos específicos:

❖ Evaluar los efectos del fármaco antiepiléptico gabapentina (40mg/kg) en el ciclo vigilia-sueño alterado por medio de la administración intraperitoneal de ácido kaínico, en comparación con el grupo de ácido kaínico y solución salina.

❖ Analizar los cambios conductuales producidos por la administración de ácido kaínico.

❖ Analizar los cambios producidos en el ciclo sueño-vigilia (duración total, latencia)

❖ Evaluar la presencia de crisis durante el tratamiento con el fármaco.

### 5.2 Hipótesis

#### General.

❖ La administración de ácido kaínico causará efectos en el ciclo de sueño-vigilia. Es decir, que producirá un decremento en la duración total de las fases de sueño pero también en el porcentaje de sueño total.

Específica.

❖ El fármaco antiepiléptico gabapentina (40mg/kg) ejercerá un efecto restaurador en el ciclo de sueño-vigilia, alterado por la administración del ácido kaínico.

### 5.3 Justificación.

La epilepsia produce desequilibrio en el ciclo de sueño-vigilia, tales como fragmentación producida por despertares de manera que las ratas tardan en restaurarlo cierto tiempo (Ayala-Guerrero, et al 2002; 2007). Según estudios (García-Borreguero et al, 2002; Jensen et al, 2000; McGivern, 2006; Parke-Davis et al, 2007) la gabapentina; inicialmente creada para el tratamiento de neuropatías periféricas, actúa en la epilepsia en las crisis secundariamente generalizadas y parciales, el síndrome de piernas inquietas, y se cree que es un fármaco ideal para tales trastornos. Se utiliza el modelo de epilepsia del lóbulo temporal, debido a que este tipo de epilepsia constituye el grupo de epilepsia más común en la población. En los pacientes epilépticos es conocida la alteración del ciclo de vigilia sueño debido a las crisis, que son factores que repercuten en su vida cotidiana en aspectos tales como su rendimiento escolar o laboral, sus relaciones interpersonales. De allí que, quizá los resultados de este trabajo coadyuven en futuras investigaciones para mejorar la calidad de vida del paciente.

### 5.4 Método

❖ Sujetos.

17 ratas macho adultas de la cepa Wistar, cuyo peso promedio fue de 356.26g. Una vez que eran llevadas al laboratorio, las ratas fueron preparadas para llevar a cabo la cirugía estereotáxica. Posteriormente a la cirugía, las ratas fueron colocadas en una caja de registro, con temperatura promedio de 22°C aproximadamente. El ciclo de luz-oscuridad se controlaba automáticamente en ciclos 12/12. El periodo de luz comprendió de las 8-20 horas.

#### ❖ Material

Electrodos de acero inoxidable de 1 mm de longitud de la marca Grass (Providence, USA), Conector para 8 electrodos, Cemento acrílico de la marca Subiton (San Fernando, Argentina), Solvente para acrílico de la marca Arias (Estado de México, México), Papel y tinta para el registro poligráfico de la marca Grass (Providence, Estados Unidos).

#### ❖ Aparatos

Caja de registro electroencefalográfico, Aparato estereotáxico de la marca David KOPF (California, Estados Unidos), Taladro para cirugía de la marca Foredom, modelo 21, Polígrafo de la marca Grass modelo 7 (Providence, Estados Unidos), Instrumental para cirugía estereotáxica; pinzas Rochester, pinzas hemostáticas de “mosquito”, pinzas de disección.

#### ❖ Fármacos

Ácido kaínico (Sigma-Aldrich, California, Estados Unidos) a una dosis de 10mg/kg y Gabapentina (Pfizer, Nueva York, Estados Unidos) a una dosis de 40mg/kg, ambos diluidos en solución isotónica al 0.1%.

#### ❖ Procedimiento

Bajo anestesia general por medio de anestesal (pentobarbital 50mg/kg i.p.) a las ratas se les implantó un conector para realizar los estudios crónicos de ciclo vigilia-sueño, previamente a la implantación, se realizaban seis trepanaciones en el hueso del cráneo, con el fin de que los electrodos quedaran en la superficie de la corteza cerebral, para así poder obtener el registro correspondiente. Posteriormente se les colocaba un conector con ocho electrodos de acero inoxidable y 5mm de longitud, que se distribuyeron de la siguiente manera:

- Uno para la tierra o punto inerte en la parte anterior del cráneo de la rata, uno en el ojo, también situado en la parte anterior del cráneo de la rata y que sirvió para obtener el registro del electrooculograma.
- Un par para las cortezas anteriores, derecha e izquierda.

- Un par para las cortezas posteriores derecha e izquierda.
- Un par para el electromiograma, que fueron contruidos con un par de alambres de cobre, cuyos extremos fueron colocados en los músculos de la nuca y que ayudaron en el registro del movimiento de la rata.

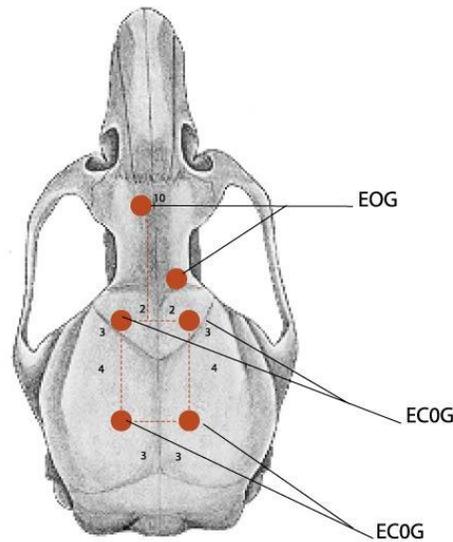


Fig.28 Esquema de colocación de electrodos en la cirugía estereotáxica realizada a las ratas. En la figura se ilustra a manera esquemática la colocación de electrodos realizada en la cirugía. EOG: electrooculograma, ECOG: electroencefalograma de corteza anterior y posterior.

Al terminar la colocación de los electrodos, los polos de registro se soldaban al conector (previamente a la cirugía) que luego era fijado con cemento acrílico en el cráneo del animal, para evitar que se movieran. Al terminar la cirugía se colocó las ratas en una caja habitación para que se recuperaran de la cirugía durante una semana, con comida y agua disponibles las 24 hrs. Posteriormente, las ratas fueron trasladadas a la caja de registro donde fueron realizados los registros del ciclo sueño-vigilia de cada rata. Después de la recuperación, se realizó el registro control de las ratas, seguido de cuatro registros similares después de la administración de los fármacos. Todos los registros tuvieron una duración de 10 horas continuas en las que el papel corrió a 2.5 mm/seg. La hora de inicio para todos los registros fue a las 10 a.m., concluyendo a las 20 hrs. Para el grupo control, el ácido kaínico se les administró a las ratas a una dosis de 10mg/kg (i.p.), 30 minutos antes de la aplicación de solución salina (40mg/kg), los datos obtenidos fueron las respuestas conductuales y electroencefalográficas.

Mientras que para el grupo experimental, el ácido kaínico se les administró (i.p.) a las ratas 10mg/kg, seguido 30 minutos después de la aplicación de gabapentina, a una dosis de 40 mg/kg, la dosis corresponde a la que se administra a niños de manera inicial en la práctica clínica (Cañadillas, 2004; Cilio, 2003; Levy, 1995; Medina, 2004, Parke-Davis, 2007). En el grupo control, así como en el grupo experimental, las sustancias se administraron durante el primer día de registro experimental, posteriormente se realizaron tres registros adicionales (Experimental 2, Experimental 3 y Experimental 4.), con el fin de analizar los efectos de las sustancias después de su administración. Durante la totalidad de los registros, los animales eran observados cuidadosamente con el propósito de correlacionar la conducta con los registros polisomnográficos. Los registros se analizaron visualmente con el propósito de identificar los estados de vigiliencia y los estados de sueño, así como la duración, latencia y frecuencia de cada uno y su ulterior cuantificación y comparación.

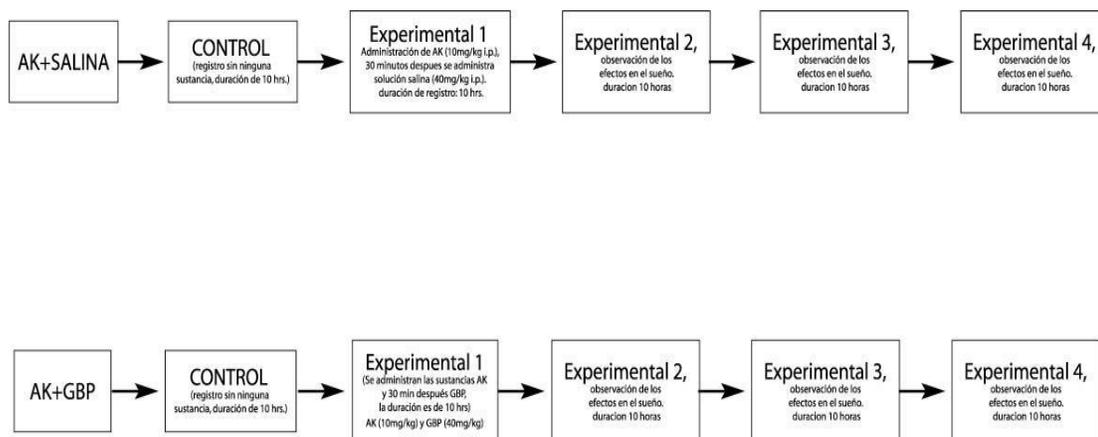


Fig 29. Etapas de investigación. En esta figura se ilustran las etapas en las que aconteció la investigación, para ambos grupos.

Para la obtención de resultados, se analizaron de manera cuidadosa los registros obtenidos, se cuantificó la duración de las fases de los tres estados de vigiliencia que presentaron los sujetos y posteriormente se realizaron análisis de varianza (ANOVA) en el paquete estadístico SigmaStat, todos los análisis de varianza fueron seguidos de una prueba de Tukey para realizar comparaciones entre la condición de los animales

(AK+Salina ó AK+GBP) y los días de registro (Control, 1,2,3,y 4), todos los análisis de varianza tuvieron un  $\alpha$  igual o menor a 0.05.

Los análisis de varianza realizados fueron de dos vías, para la comparación entre las condiciones de Acido kaínico+ solución salina y Acido kaínico+Gabapentina y la comparación de cada una de las condiciones con los días de registro, pero también para los aspectos de sueño que fueron evaluados, tales como la duración, latencia, porcentaje y frecuencia. En el caso de la fase de vigilia se evaluó la duración de cada fase, así como la frecuencia y el porcentaje total de la fase.

## CAPÍTULO 6

### Resultados

#### 6.1 Resultados cualitativos

##### 6.1.1 Administración del ácido kaínico

Al administrar el ácido kaínico a las ratas, éste presentó una acción rápida, puesto que sus efectos se observaron a los 5 minutos de su administración (Véase Fig.29). Las ratas presentaron alteraciones motoras y movimientos estereotipados que se prolongaron durante 1 hora (Véase Fig. 30 y 31), así como crisis parciales de tipo complejo, que fueron intermitentes por 3 horas (Véase Fig. 32), este comportamiento fue acompañado de salivación intensa. La actividad electroencefalográfica registrada correlacionó con los cambios conductuales, siendo de manera sincronizada en las cortezas anterior y posterior, añadiendo la actividad muscular intensa. También manifestaron en el tercer día de registro estar muy activas.

Durante el periodo epiléptico producido por la administración del ácido kaínico, las fases de sueño lento y sueño MOR fueron completamente inhibidas, de tal forma que los sujetos permanecieron despiertos durante todo el registro.



Fig 29. Efecto del ácido kaínico a los 5 minutos de su administración. En la figura puede apreciarse la aparición de espigas, indicativo del efecto del ácido kaínico en ambas cortezas, anterior y posterior. CA: corteza anterior, CP: corteza posterior y EMG: electromiograma.

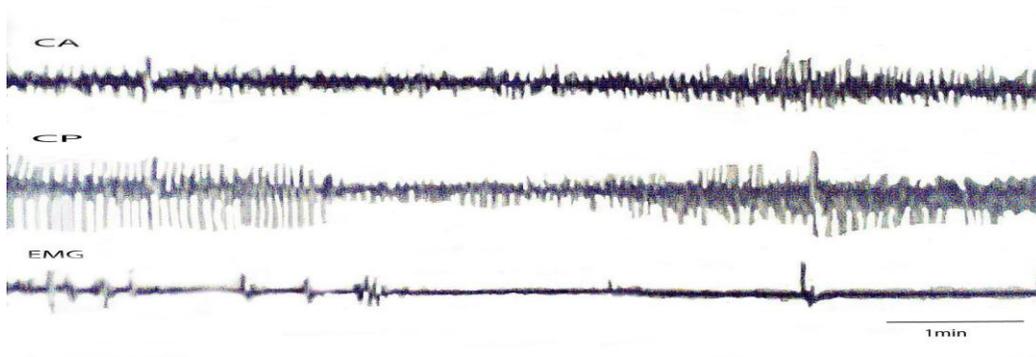


Fig 30 Efecto del ácido kaïnico a los 12 minutos de su administración, en la figura se aprecian espigas en ambas cortezas (para abreviaturas consultar la Fig.29).



Fig 31. Efecto del ácido kaïnico a los 30 minutos de su administración. En la figura se aprecia el incremento en las espigas en ambas cortezas (para abreviaturas consultar la Fig. 29).

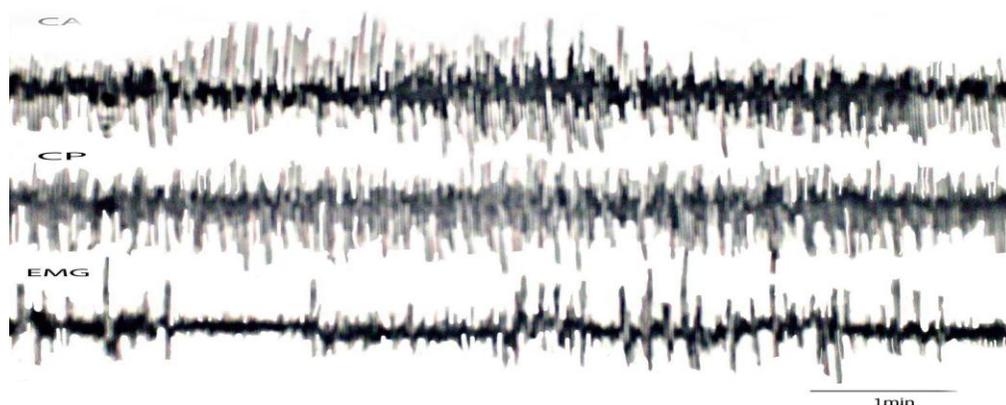


Fig. 32 Efecto del ácido kaïnico a las 3 horas de su administración, en la cual se aprecian ondas sincronizadas y crisis generalizadas en ambas cortezas, que mantuvieron a las ratas en un estado de vigilia continuo (para abreviaturas consultar la Fig.29).

### 6.1.2 Administración de Gabapentina

Los efectos provocados por la administración de gabapentina se manifestaron 7 horas después de su administración (aproximadamente, ya que en algunos animales hubo variaciones) a partir de la cual los animales presentaron conductas tales como comer, beber y de acicalamiento. Cabe destacar que la administración de ácido kaínico les impidió llevar a cabo estas conductas.

Asimismo, se observó en el tercer día de registro que las ratas presentaron fases de sueño de ondas lentas y sueño MOR (Véanse Fig. 33, 34 y 35) y se encontraban más quietas con respecto al día en que se les administró el ácido kaínico.



Fig 33. Efecto de la gabapentina sobre la vigilia. Se aprecia en la figura una reducción de las espigas manifestadas por la acción del ácido kaínico en ambas cortezas en un trazo obtenido del tercer día de registro en el grupo con gabapentina (Abreviaturas véase fig. 29).

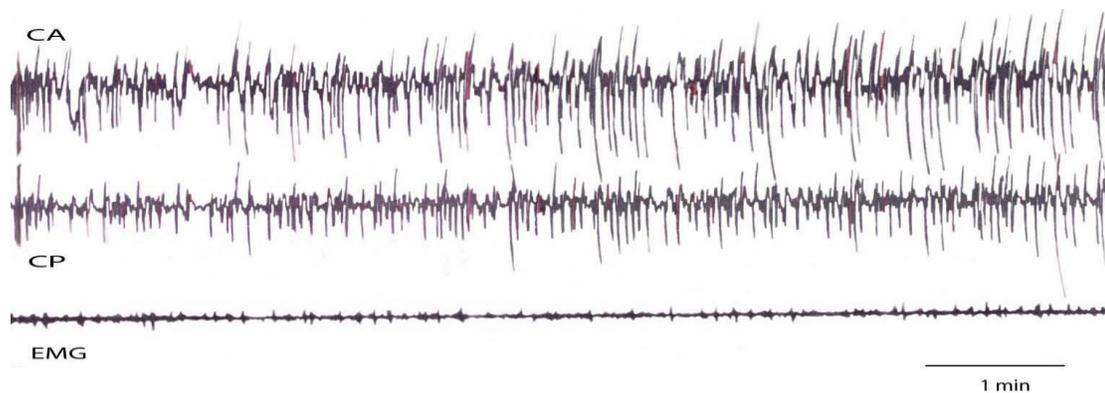


Fig 34. Efecto de la gabapentina sobre la fase de sueño lento. Se aprecia en la figura el efecto de la gabapentina en la actividad característica del sueño lento tomado en el

tercer día de registro, nótese que se aprecian espigas aún en ambas cortezas, sin embargo, los animales tuvieron sueño lento (Abreviaturas véase Fig. 29).



Fig. 35. Efecto de la gabapentina sobre la fase de sueño MOR. Se aprecia en la figura el efecto de la gabapentina en la actividad característica del sueño MOR, nótese que se han reducido las espigas casi en su totalidad. Trazo obtenido del tercer día de registro. (Abreviaturas, véase Fig. 29).

## 6.2 Resultados Cuantitativos.

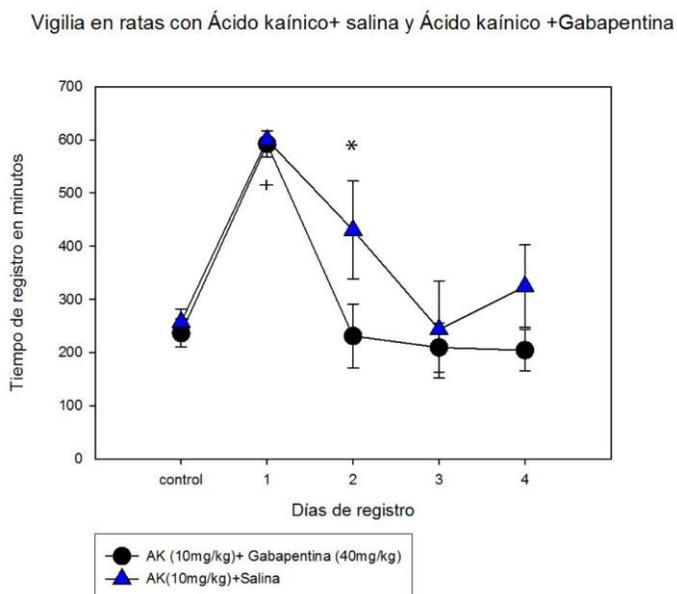
Los datos fueron evaluados mediante la realización de la prueba de análisis de varianza de dos vías para la duración, latencia, porcentaje y frecuencia de las fases de Sueño y la fase de vigilia. Se tomaron en cuenta como variables los días de registro, la condición de los animales (AK+GBP vs AK+ Solución salina) y la interacción entre ambas.

	VIGILIA	SUEÑO LENTO	SUEÑO MOR
Condición (GBP ó AK)	$F_{[1,84]} 2.609 P < 0.05$	$F_{[1,84]} 19.947 P < 0.05$	$F_{[1,84]} 1.815 P < 0.05$
Días de registro (Control, días 1,2,3 y 4)	$F_{[4,84]} 222.154 P < 0.05$	$F_{[4,84]} 145.595 P < 0.05$	$F_{[4,84]} 77.541 P < 0.05$
Condición por día de registro	$F_{[4,84]} 29.379 P < 0.05$	$F_{[4,84]} 10.012 P < 0.05$	$F_{[4,84]} 3.067 P < 0.05$

Tabla de resultados. Se muestran los resultados obtenidos por día de registro, con valores de F para las variables condición, día y las interacciones de ambas.

### 6.2.1 Vigilia

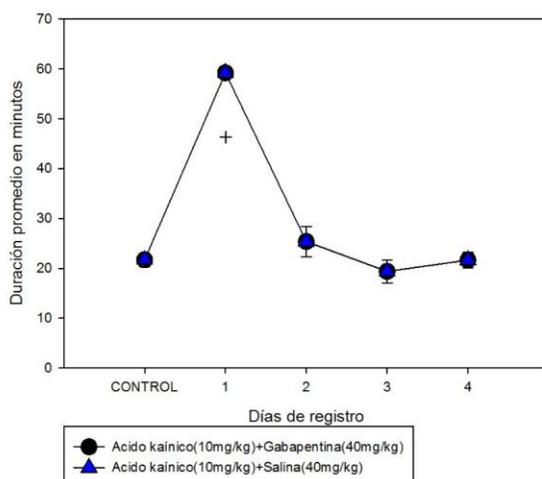
Durante la vigilia los sujetos presentaron diversas conductas como; comer, beber, de acicalamiento, caminar, oler la caja, etc. La actividad presentada en el EEG fue de baja amplitud y rápida. El electrooculograma mostró movimientos en los ojos, mientras que la actividad registrada por el electromiograma fue producto de la actividad muscular de los animales durante esta etapa. Los animales presentaron un aumento de la fase durante el día de la aplicación del ácido kaínico y la solución salina. En general el estado de vigilia para este grupo se encontró por arriba de la condición control (llevada a cabo durante el primer día de registro) en comparación con el grupo experimental al que se le aplicó ácido kaínico y gabapentina, ( $F_{[4,84]} 29.379 P < 0.05$ .) En la siguiente gráfica se muestran los resultados obtenidos de acuerdo a las condiciones (AK+ gabapentina y AK+salina) en los días de registro.



Gráfica 1. Fase de vigilia. En la gráfica se muestra el efecto de la administración de ácido kaínico para el grupo de AK+Gabapentina y el grupo de AK+Solución salina sobre el total de vigilia. Entre ambas condiciones el segundo día de registro resultó estadísticamente significativo (\*). Sin embargo, en la comparación de los grupos por días; los días de registro 1 y 2 de registro resultaron significativo( AK+GBP vs AK+Salina  $P < 0.05$ ).<sup>+</sup> \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

Con respecto a la fase de vigilia se encontraron diferencias significativas entre ambas condiciones con los días de registro, ( $F_{[4,84]} 6.988 P < 0.05.$ ) lo cual sugiere que la aparición de la fase de vigilia se ve modificada con la administración del ácido kaínico, se observa el aumento en la fase de vigilia y inhibición de las fases de sueño se presenta por completo durante el día en que se les administran las sustancias. Aunque las diferencias también se observan en el segundo día experimental, pues aún siendo mínimas denotan que la fase de vigilia es ligeramente más larga con respecto al grupo tratado con la gabapentina. En la siguiente gráfica se muestran los resultados obtenidos en cuanto a la duración de la vigilia.

Duración de la fase de Vigilia en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina

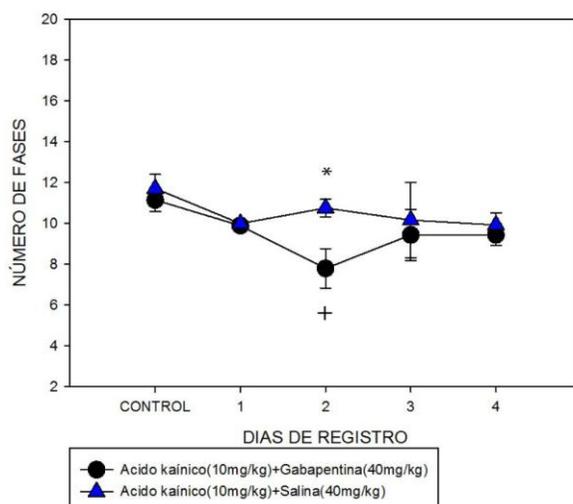


Gráfica 2. Duración promedio de la fase de vigilia. En la gráfica se ilustran los resultados encontrados con respecto a la duración de la fase, si bien, no se encuentran diferencias significativas entre el grupo de AK+Gabapentina y el grupo de AK+ Solución salina con respecto a la variable condición, (AK+GBP vs AK+Salina  $P > 0.05$ ) aunque en la variable día se encontraron diferencias con respecto al día 1 de registro (AK+GBP vs AK+Salina  $P < 0.05$ ).<sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a la variable días.

En el aspecto de la duración se encontró que no había diferencias significativas entre ambas condiciones, aunque si lo fueron en la variable día ( $F_{[4,84]} 47.191 P < 0.05$ ) debido a la inhibición de las fases de sueño que se presentó en ese día de registro, pero si las hubo con respecto a los días, debido a que el día 1 fue diferente del resto. Con respecto a la frecuencia se encontró al comparar la condición con el día que existen diferencias significativas ( $F_{[4,84]} 1.748 P < 0.05.$ ) en ambas condiciones,

aunque cuando se compararon los días, también se encontraron diferencias en el día 1 y 2 con respecto a los demás días de registro ( $P < 0.05$ ) (Véase gráfica 3).

Frecuencia de Vigilia en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina



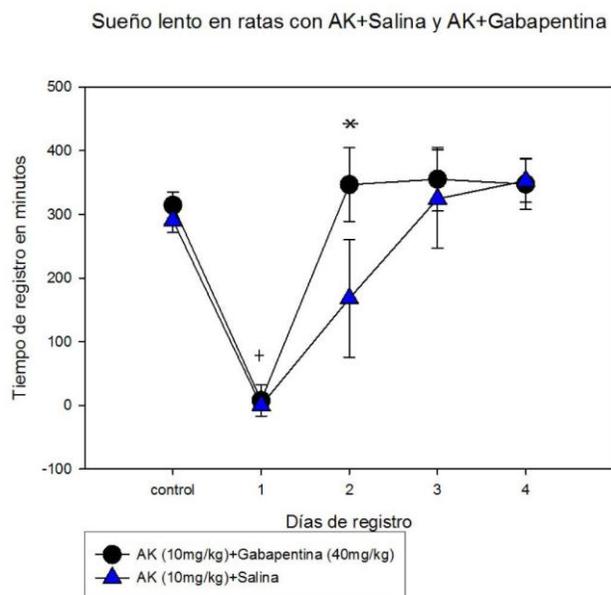
Gráfica 3. Frecuencia de la fase de vigilia en ratas tratadas con ácido kaínico+gabapentina y ácido kaínico +solución salina, en la gráfica se observa el efecto de la administración de ácido kaínico en la frecuencia con la cual se presentaba cada fase de vigilia, al realizar el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre la condición de ambos grupos (AK+GBP vs AK+Salina  $P > 0.05$ )<sup>\*</sup>, se presentaron diferencias significativas cuando se comparó entre los días con respecto al día 2 de registro (AK+GBP vs AK+Salina  $P > 0.05$ )<sup>+</sup>. <sup>\*</sup>Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

A manera de conclusión, los resultados muestran que la gabapentina provoca que el tiempo de vigilia regrese a valores control con mayor rapidez en el grupo de gabapentina, que en el grupo al que se le aplicó solución salina.

### 6.2.2 Sueño Lento.

Durante la fase de sueño lento, las ratas estuvieron quietas, con una baja actividad muscular y de los ojos. La actividad registrada en el electroencefalograma fue de un bajo voltaje y gran amplitud. Se encontró que en promedio la fase de sueño lento para el grupo control, tuvo una disminución de la fase de sueño lento a partir de la aplicación del ácido kaínico. Mientras que para la fase de sueño lento en la condición experimental en la que se aplicó la gabapentina se observó ausencia total de la fase durante el primer día experimental y recuperación inmediata en el día

experimental 2,  $F_{[4,84]}10.012$   $P < 0.05$ . Cuando se comparó entre los días de registro, se encontró que existen diferencias significativas en el día que les fueron administradas las sustancias con respecto a los demás días de registro. En la siguiente gráfica se muestran los promedios de duración de la fase de sueño lento para ambos grupos.

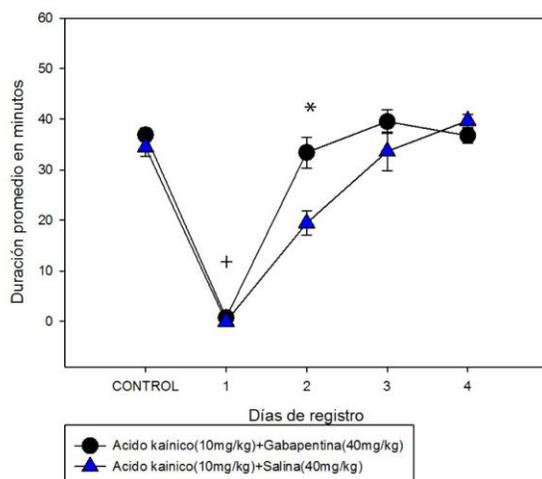


Gráfica 4. Fase de Sueño lento. En la gráfica se muestra el efecto de la administración de ácido kaínico en ambos grupos(AK+GBP y AK+Solución salina). Se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la condición el día 2 de registro. Aunque para la variable días, existen diferencias significativas los días 1 y 2 (AK+GBP vs AK+Salina  $P < 0.05$ ) \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y<sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

Para evaluar la duración de la fase de sueño lento, se llevó a cabo un análisis de varianza de dos vías con la finalidad de comparar ambas condiciones (el fármaco y los días de registro) encontrando para la duración de la fase de sueño lento en su segundo día de registro experimental, diferencias significativas. ( $F_{[4,84]} 3.235$   $P < 0.05$ .) es decir, que la duración de la fase presenta un aumento significativo en las ratas tratadas con gabapentina, con respecto a las ratas a las que les fue administrado el ácido kaínico y la solución salina. Al evaluar la frecuencia de la fase, se encontraron diferencias significativas, (véase gráfica 5) de igual manera durante el segundo día de registro experimental en el grupo de gabapentina, ( $F_{[4,84]} 4.200$   $P < 0.05$ .) en el que se presenta la fase con mayor frecuencia, con respecto al grupo con

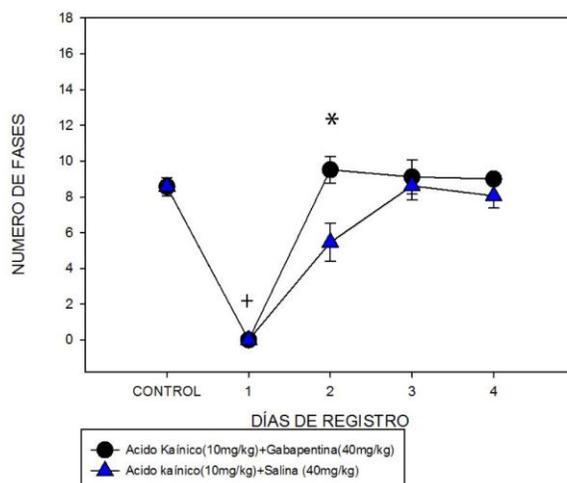
solución salina. A manera de resumen, el fármaco gabapentina produce un aumento en la frecuencia (véase gráfica 6) y la duración de la fase de sueño lento, de tal forma que podría mejorarlo.

Duración de la fase de Sueño lento en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina



Gráfica 5. Duración de la fase de sueño lento en ratas tratadas con ácido kaínico+gabapentina y ratas tratadas con ácido kaínico y solución salina. En la gráfica se muestra el efecto del ácido kaínico en la duración de la fase de sueño lento, se encuentran diferencias significativas en ambas condiciones durante el día 2 de registro (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )\*, Al comparar los días, se encuentran diferencias significativas en los días 1 y 2 de registro<sup>+</sup> ( $P < 0.05$ ). \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

Frecuencia de la fase de Sueño lento en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina

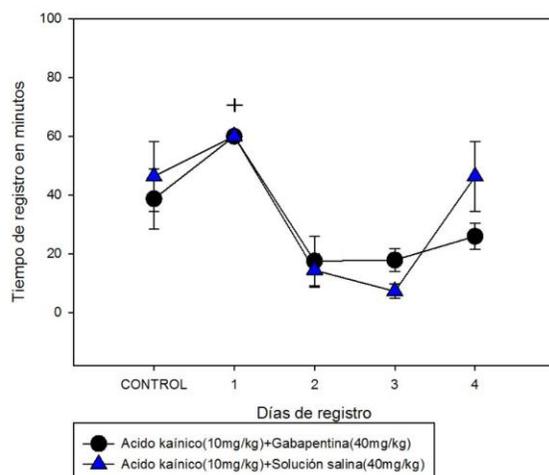


Gráfica 6 Frecuencia de cada fase de sueño lento en ratas tratadas con ácido kaínico+gabapentina y ratas tratadas con ácido kaínico y solución salina. En la gráfica se ilustra

el efecto de la administración de ácido kaínico en la frecuencia de cada fase de sueño lento, se encontraron diferencias significativas en el día 2 de registro, en ambas condiciones (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )\*. cuando se comparó entre los días, se encontró que existen diferencias en los días 1 y 2 de registro para ambos grupos. (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )<sup>+</sup> \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

En el caso de la latencia al sueño lento, se encontró que no existen diferencias significativas con respecto a la condición de ambos grupos ( $F_{[4,84]} 14.656 P < 0.05$ .) y en cuanto a la latencia de ambos grupos por día, se encuentran diferencias significativas en el día 1, que es cuando se les administraron las sustancias (Véase gráfica 7).

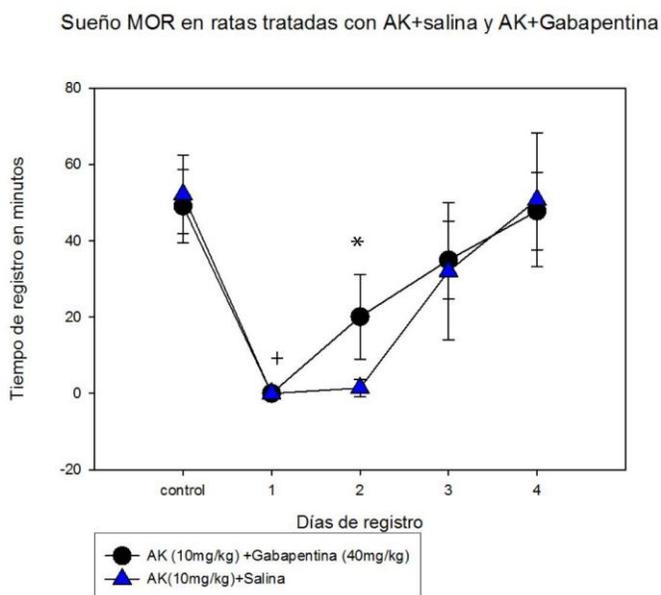
Latencia de la fase de Sueño lento en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina



Gráfica 7. Latencia de sueño lento en ratas tratadas con ácido kaínico+gabapentina y ácido kaínico+solución salina. En la gráfica se muestra el efecto de la administración de ácido kaínico en ambas condiciones, en las que no se encuentran diferencias significativas, ( $P < 0.05$ )\* sin embargo cuando se comparó entre los días, se encontraron diferencias significativas en el día 1 (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ ).<sup>+</sup> +Estadísticamente significativo con respecto a los días de registro. \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición.

### 6.2.3 Fase de sueño MOR o de movimientos oculares rápidos

Durante la fase de sueño MOR, se presentó atonía muscular, movimientos ligeros de vibrisas en las ratas, así como los movimientos oculares rápidos característicos de esta etapa. La actividad electroencefalográfica fue rápida y de baja amplitud. En la condición experimental en la que se aplicó ácido kaínico y gabapentina, se encontró una disminución de la fase, que fue recuperada de manera paulatina hasta el último día de experimentación, con respecto a la fase control en la que la fase se presentó hasta el segundo día de recuperación (registro experimental 3),  $F_{[4,84]} 3.067 P < 0.05$ . En siguiente gráfica se muestra el total de la fase de sueño MOR en ratas tratadas con AK+Gabapentina y AK+Solución salina.



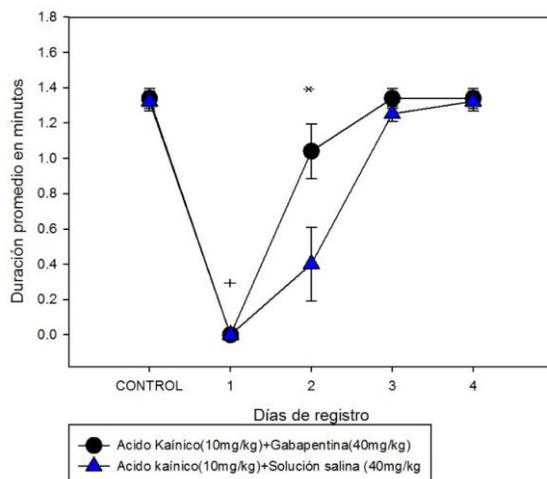
Gráfica 8. Fase de sueño MOR. Gráfica que muestra el efecto de la administración de ácido kaínico sobre la fase de sueño MOR en ambos grupos, pero también nos muestra el porcentaje total de la fase MOR en tiempo de ambas condiciones. Se encuentran diferencias significativas entre ambas condiciones el día 2 de registro (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ ). Y también en los días 1 y 2 de registro se reportan diferencias significativas cuando se realizó la comparación entre los días para ambos grupos. (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )<sup>+</sup>. +Estadísticamente significativo con respecto a los días de registro. \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición.

También se evaluaron aspectos tales como la latencia, la frecuencia y duración de la fase mediante análisis de varianza, para hacer comparación entre las condiciones de ácido kaínico con gabapentina y ácido kaínico con solución salina y los días de

registro experimental. En el caso de la frecuencia de cada fase se encontraron diferencias significativas  $F_{[4,84]} 84.354 P < 0.05$ . para el segundo día de registro experimental en el grupo con gabapentina, ya que esto se tradujo el aumento de la frecuencia de la fase, con respecto al grupo tratado con la solución salina. (véase gráfica 9)

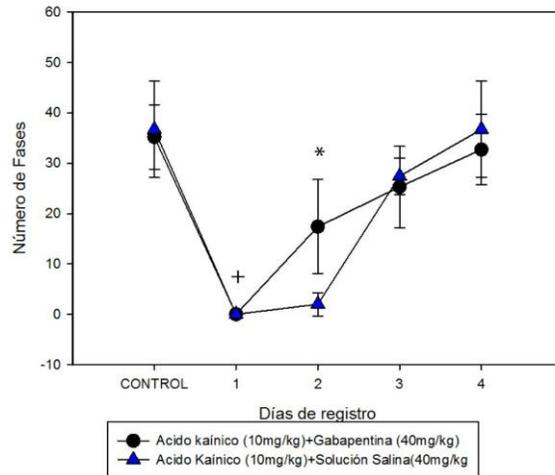
En el caso de la duración, se encontraron diferencias significativas para la condición con gabapentina durante el segundo día experimental ( $F_{[4,84]} 6.910 P < 0.05$ .) con respecto a la condición a la que se le administró ácido kaínico+ solución salina. La siguiente gráfica muestra los resultados obtenidos:

Duración de cada fase MOR en ratas tratadas con Acido kaínico+Gabapentina y Acido kaínico+Solución salina



Gráfica 9. Duración de la fase MOR. En la gráfica se ilustra de manera clara un aumento en la duración de la fase MOR en el grupo al que le fue administrado ácido kaínico+gabapentina, encontrándose diferencias significativas en el día 2 de registro para ambas condiciones (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.01$ ). \* Para la variable día, se encontraron diferencias significativas para los días 1 y 2 de registro (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.01$ )<sup>+</sup>. \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

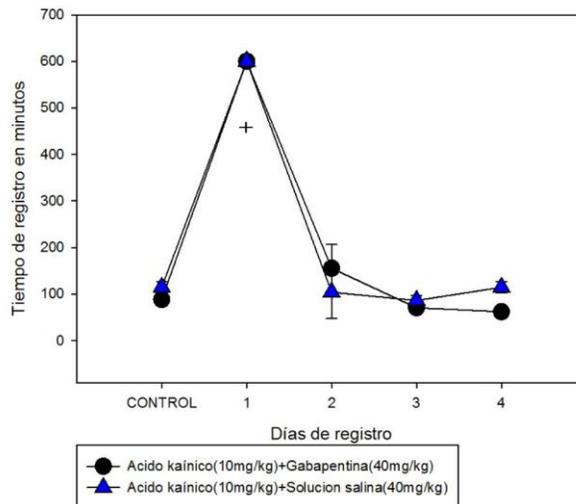
Frecuencia de la fase MOR en ratas tratadas con Acido Kainico+ Gabapentina y Acido Kainico+Salina



Gráfica 10. Frecuencia de sueño MOR. La gráfica ilustra un aumento en la frecuencia de la fase para ambos grupos y ambas condiciones (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )\*. De igual forma se encontraron diferencias significativas con respecto a la variable día ya que los días 1 y 2 de registro presentaron diferencias significativas. (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )<sup>+</sup>. \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

Al evaluar la latencia de sueño, no se encontraron diferencias significativas ( $F_{[4,84]} 0.106 P < 0.05$ .) entre ambos grupos, así lo muestra la siguiente gráfica:

Latencia de la fase MOR en ratas tratadas con Acido kainico+Gabapentina y Acido kainico+Solución salina



Gráfica 11. Latencia de sueño MOR. Gráfica que ilustra el efecto de la administración de ácido kainico en la latencia del sueño MOR, no se encontraron diferencias significativas entre ambas condiciones. (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P > 0.05$ ). Al comparar entre los días,

se encuentran diferencias significativas en el día 1 de registro. (AK+GBP vs AK+ Solución Salina;  $P < 0.05$ )<sup>+</sup>. \*Estadísticamente significativo con respecto a la condición vs día y <sup>+</sup> Estadísticamente significativo con respecto a día.

Durante el periodo epiléptico producido por la administración del ácido kaínico, las fases de sueño lento y sueño MOR fueron completamente inhibidas, de tal forma que los sujetos permanecieron desiertos durante todo el registro. Con respecto a la fase de sueño lento, los sujetos tuvieron un aumento en la frecuencia y la duración de la fase, así como en el porcentaje total de la fase, no siendo así en el caso de la latencia en la que no se encontraron diferencias significativas.

Para la fase MOR y a manera de conclusión se encontraron diferencias significativas en el porcentaje total de la fase, así como en la duración y en la frecuencia de la fase, lo cual sugiere que la acción de la gabapentina es benéfica para el ciclo de sueño-vigilia en epilepsia del lóbulo temporal.

## CAPÍTULO 7

### Discusión y Conclusiones.

#### 7.1. Efecto de la gabapentina en el ciclo vigilia-sueño alterado por la administración de ácido kaínico.

La acción del ácido kaínico se debe a su agonismo con receptores de glutamato, del tipo kainato, de tal manera que produce un desequilibrio entre inhibición y excitación en el cerebro; principal característica de la epilepsia. Añadiendo los fenómenos conductuales que se presentaron en las ratas después de la administración del ácido kaínico (automatismos, crisis convulsivas) los resultados del presente trabajo reafirman que el modelo del ácido kaínico es una herramienta valiosa para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal, así como lo indican diversos estudios (Cole et al, 2002; Conti et al, 2002; Curtis et al, 1985; Gil Nagel 2004; Gnatovskli, 2001; Sidiqqi et al, 2005; Sperk, 1994; Sperk et al, 1998; Ullal, et al, 2005) en los que se describe su potente acción neurotóxica.

Al administrar el ácido kaínico a los sujetos, los resultados obtenidos indican que los patrones de sueño son notablemente alterados, ya que el desequilibrio en las fases de sueño se presentó en forma de inhibición que prevaleció hasta el tercer día experimental, lo cual concuerda con el trabajo realizado por Ayala-Guerrero y Cols. (2002) en el cual se reporta que las ratas presentaron inhibición de las fases de sueño, así como recuperación progresiva del sueño que no presenta diferencias significativas entre la fase control y el último día de registro.

La administración de gabapentina resultó de manera benéfica para los sujetos, aunque el retraso en el efecto puede deberse al tiempo en que fue aplicado el fármaco, ya que según estudios de Sperk (1994) cuando se aplican agonistas del receptor metabotrópico GABA<sub>B</sub> una hora después de haber administrado el ácido kaínico, la acción de éste puede bloquearse por completo, y la administración de gabapentina en

este trabajo fue a los 30 minutos después de la aplicación del ácido kaínico, por lo que el efecto de éste permaneció durante casi todo ese día aunque algo que podría explicar porqué el efecto es visible hasta las últimas horas del registro (a nivel conductual) y hasta el día siguiente (a nivel cerebral) es la reducción de receptores GABA<sub>B</sub> que se produce por la administración de ácido kaínico (Furtinger et al, 2003). Puede ser que esta reducción en los receptores de GABA<sub>B</sub> sea la causante del retraso en el efecto del fármaco, debido al agonismo que presenta la gabapentina con los receptores GABA<sub>B</sub>.

El efecto que se pudo observar en el segundo día experimental, es la recuperación casi inmediata de la fase de sueño lento y recuperación parcial de la fase de sueño MOR, que confirma lo reportado en los trabajos de Placidi y cols (2000), Foldvary y cols (2002) en ambos trabajos se reporta que la gabapentina ayuda a la pronta restauración de las fases de sueño, aunque se utilizan dosis más altas (3600mg/día) que en el presente estudio.

En el presente trabajo se observó que una dosis de 40mg/kg resulta eficaz, no sólo al ejercer un control de las crisis (dado que éstas se inhibieron desde el segundo día experimental) sino al evidenciar la importancia del sueño en la epilepsia, pues algunos estudios (Ayala-Guerrero et al, 2002, 2007; Placidi et al, 2000; Foldvary et al, 2002; Kumar et al, 2001; Quigg, 2001; Reimao, 2006) mencionan que los sujetos epilépticos que padecen alteraciones en las fases de sueño son más vulnerables a la generación de nuevas crisis epilépticas y que la epilepsia en si misma produce fragmentación en el sueño, independientemente del periodo del día en que las crisis ocurren ya que éstas aunque ocurran en el día fragmentan el sueño al llegar la noche.

La fase de sueño MOR se afecta de manera severa ante la presencia de crisis, dado que puede fragmentarse hasta un mes después de haber tenido la crisis y de manera recíproca, ésta fase tiene un efecto antiepiléptico ya que las crisis nocturnas se presentan en menor cantidad durante esta fase (Kumar et al, 2001). Ante esto, cabe mencionar que dentro de los resultados obtenidos, la gabapentina produce un aumento

en la frecuencia y duración de las fases de sueño lento y de sueño MOR, ello podría ser el efecto con el que participa en la restauración pronta del sueño.

Con respecto a la fase de vigilia, la gabapentina produjo una reducción en la duración de la fase, no siendo así en la frecuencia de la misma, debido a que se produjo un ligero aumento.

Este efecto de aumento en la duración y en la frecuencia de las fases de sueño, producido por la gabapentina podría deberse a su agonismo GABAérgico, pues uno de los mecanismos de acción del fármaco es la potenciación en la liberación de GABA, neurotransmisor inhibitorio por excelencia del cerebro, además ello sugiere que al potenciar la liberación de GABA se produce una inhibición indirecta de neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina, aunque éstas aumentan su liberación sólo durante el inicio de la fase de sueño de ondas lentas, permanecen inhibidos durante las cuatro fases, la gabapentina produce un efecto similar al que ocurre de manera natural, de tal forma que este efecto daría la pauta para tener un porqué a su acción benéfica con respecto al sueño lento en cuanto a frecuencia y duración de la fase. Con respecto a la fase de sueño MOR, esta fase se halla estrechamente ligada a la fase de ondas lentas, debido a que si hay ausencia de la fase de ondas lentas, la habrá también de sueño MOR.

Por tanto, el efecto benéfico encontrado en la fase de sueño de ondas lentas se observa también de la misma forma en la fase MOR, ya que el fármaco ha mostrado con base a los resultados obtenidos un aumento en la frecuencia y en la duración de la fase, lo cual es benéfico para los sujetos y también para evitar la propagación de nuevas crisis, ya que como se mencionó a lo largo de este trabajo, el sueño MOR ejerce un efecto antiepiléptico, con gabapentina la recuperación de la fase de sueño MOR tiende a ser paulatina pues esta fase, aunque hizo su aparición en el primer registro de recuperación (experimental 2) tardó un poco más en recuperarse de manera completa, con respecto al grupo control en que se presentó hasta el cuarto día de registro (registro experimental 3).

Lo cual concuerda con los estudios de Kumar y cols (2001) acerca de que la epilepsia afecta severamente la fase de sueño MOR, el fármaco gabapentina ayuda de manera a la recuperación paulatina de esta fase por medio del aumento en la frecuencia y en la duración. De igual forma lo hace con la fase de sueño de ondas lentas.

La acción de la gabapentina se debe a su agonismo GABAérgico, que es llevado a cabo gracias a sus diferentes mecanismos de acción aunque uno de estos mecanismos es el que llama la atención; su acción en el receptor GABA<sub>B</sub> presináptico puede modular la liberación de neurotransmisores excitatorios como es el glutamato, debido a que este receptor a nivel presináptico se encuentra cerca de terminaciones glutamatérgicas (Kornau, 2006) y cuando es activado por GABA incrementa la inhibición.

La gabapentina es un agonista del receptor GABA<sub>B</sub> y este a su vez inhibe los canales de Ca<sup>++</sup> del tipo N, P/Q; T y L dependientes de voltaje, ello a través de la unión en la subunidad  $\alpha 2\delta$  del canal de Ca<sup>++</sup> sensible al voltaje conduce a la reducción en la hiperexcitabilidad producida en la epilepsia, aunado a que a través de su acción en receptores de GABA<sub>B</sub> postsináptico que podría producir una modulación de canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, de tal forma que al impedir la entrada de Na<sup>+</sup> a la célula e inhibir la liberación de glutamato a través de su acción en los canales de Ca<sup>++</sup> sensibles al voltaje presinápticos, que en efecto reducen la hiperexcitación neuronal producida en la epilepsia.

Cabe destacar que este mecanismo de acción es muy diferente de los mecanismos de los fármacos antiepilépticos tradicionales, pero que también resulta importante en la utilización de este fármaco en la neuropatía diabética, padecimiento para el que fue creada de manera inicial, de tal forma que estos múltiples mecanismos estarían implicados también en la reducción del dolor en el caso del tratamiento de la neuropatía diabética.

La gabapentina actúa como agonista de GABA al potenciar su liberación a través de diversos mecanismos; potenciación de la enzima GAD, en la cual podría sugerirse que la gabapentina actúa como cofactor, debido al parecido de su fórmula química con la piridoxina, que actúa como cofactor de la GAD, pero también está implicado en la inhibición de la enzima GABA T que participa en la recaptura del neurotransmisor. También produce la inhibición indirecta de neurotransmisores como la noradrenalina, serotonina y acetilcolina, lo que a manera hipotética podría ser la causa principal de su acción exitosa en la restauración del ciclo sueño-vigilia ayudando de manera considerable a recuperar la fase de sueño lento de manera inmediata y la fase de sueño MOR.

Cabe destacar que no sólo es indispensable conocer la acción antiepiléptica de un fármaco, sino también si éste además de ejercer inhibición en las crisis, también ayuda a restaurar un proceso tan importante como es el sueño aún más si se trata de un fármaco de última generación, pues en la práctica clínica de pronto se olvida que la enfermedad en sí misma (como es el caso de la epilepsia) causa disrupción en procesos esenciales como es el sueño, por ejemplo. Con esto quiero decir que muchas veces en la práctica clínica sólo se receta tal o cual medicamento, pero sobretodo se siguen recetando fármacos tradicionales que, aunque ya se sabe que producen entre sus efectos adversos; disminución de la atención y alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia a largo plazo, se siguen recetando porque no existen muchos estudios que le den confianza a los médicos de recetar los fármacos nuevos, porque los fármacos nuevos sólo han sido probados en cuestiones de eficacia en el control de las crisis y no en aspectos tan importantes y esenciales como es el ciclo de sueño-vigilia. Con ello los resultados de esta investigación podrían ayudar a investigar un poco más acerca de el efecto de los fármacos antiepilépticos en el ciclo de sueño vigilia, comparando los fármacos tradicionales con los de nueva generación, de esta forma se podría ayudar a aquellos que recetan los fármacos, para así elegir uno que, como la gabapentina no sólo inhiba las crisis, sino que también ayude a restaurar procesos como el ciclo de sueño-vigilia.

A su vez podría ayudar en la búsqueda de un mecanismo de acción que ayude a reducir la hiperexcitación provocada por la epilepsia, debido a que la acción agonista que ejerce sobre los receptores GABA<sub>B</sub>.

Como limitaciones de este trabajo, a pesar de los estudios que existen sobre el fármaco aún se desconoce el mecanismo de potenciación de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), aunque a manera hipotética se propone en la literatura, es un mecanismo que se halla implicado en la acción de muchos otros antiepilépticos nuevos, sería conveniente el conocer este mecanismo para poder tener de una manera más completa la información sobre los mecanismos de acción que subyacen a los antiepilépticos nuevos.

Por último, en el presente trabajo se ofrecen resultados que pueden ser útiles para aquellos que recetan los fármacos en la práctica clínica, dado que la gabapentina no sólo controla las crisis epilépticas, sino que al ayudar a la pronta restauración de las fases de sueño, ejerce una mejoría en la calidad de vida del paciente.

## CONCLUSIONES

- ❖ El ácido kaínico produce alteraciones en el ciclo de vigilia-sueño en forma de ausencia de las fases.
- ❖ La administración del fármaco gabapentina resultó benéfica al producir un aumento en la frecuencia y duración de ambas fases de sueño, no siendo de esta forma en la latencia.
- ❖ El efecto que la gabapentina tuvo sobre la fase de sueño lento fue su recuperación casi inmediata, mientras que para el sueño MOR la recuperación fue paulatina.
- ❖ La gabapentina produjo una disminución en la duración de la fase de vigilia.
- ❖ La gabapentina es una buena alternativa terapéutica al inhibir las crisis y ejercer restauración en el ciclo de vigilia-sueño.

## GLOSARIO

Agonista: fármaco que facilita o reproduce los efectos de un neurotransmisor específico sobre la célula postsináptica.

Antagonista: fármaco que se opone a los efectos de un neurotransmisor específico sobre la célula postsináptica.

Área preóptica ventrolateral: (APVL o VPLO en inglés) grupo de neuronas GABAérgicas cuya actividad suprime el estado de alerta y promueve el sueño, se halla ubicada en el hipotálamo.

Área peribraquial: región localizada en la protuberancia dorsolateral que contiene neuronas colinérgicas que intervienen en el inicio del sueño MOR.

Ausencias: se refiere a pérdidas de conciencia de breve duración en pacientes epilépticos, y a su vez se dividen en dos grupos: típicas y atípicas.

CA1: Parte del hipocampo que recibe aferencias del área CA3 y proyecta fuera de la formación hipocámpal hacia el subículo.

CA3: Parte de la formación hipocámpal que recibe aferencias de la circunvolución dentada y las proyecta hacia CA1

Canal dependiente de voltaje: canal iónico que se abre o cierra en función del valor del potencial de membrana.

Canal iónico: molécula proteica especializada, que permite que iones específicos entren o salgan de las células.

Célula granular: células que envían información al campo CA3 del hipocampo.

Cirugía estereotáxica: cirugía cerebral que utiliza un aparato estereotáxico para colocar un electrodo o cánula en algún sitio del cerebro.

Corteza cerebral: capa más externa de sustancia gris de los hemisferios cerebrales.

Corteza motora primaria: región de la corteza cerebral que contiene neuronas que controlan movimientos de los músculos.

Crisis clónicas: en ocasiones las crisis convulsivas generalizadas carecen de componente tónico y se caracterizan entonces por una repetición de sacudidas clónicas. El descenso de la frecuencia de las sacudidas no se acompaña de una disminución en la amplitud y la fase poscrítica es más corta. En cierto número de crisis generalizadas convulsivas se observa un inicio de fase clónica, seguido de una fase tónica, que desemboca en una clásica crisis tónico-clónica.

Crisis tónica: se caracterizan clínicamente por la contracción tónica de 5-30 seg de duración que puede afectar a tronco y extremidades. Es una contracción muscular rígida y violenta que fija los miembros en una posición torzada.

Crisis tónico-clónica: Comienza cuando aparece una súbita contractura muscular tónica que cuando alcanza la musculatura respiratoria produce un ronquido, un grito o un gemido y la caída del paciente al suelo en estado tónico, puede herirse en ocasiones con la caída. El paciente yace rígido durante la contracción tónica, puede haber apnea y cianosis, mordedura de lengua y emisión involuntaria de orina. Al final de la crisis cae en un sueño profundo del que despierta muy repuesto y adolorido, con cefalea en la mayoría de los casos. Pueden aparecer en la infancia y en la vida adulta, cada 1-3 meses, ocasionalmente cada pocos días.

Dendritas: estructuras ramificadas con forma de árbol unidas al soma de una neurona, recibe información de los botones terminales de otras dendritas.

Despolarización: reducción hacia cero del potencial de membrana de una célula desde su potencial normal de reposo.

Dopamina: neurotransmisor parte de las catecolaminas, involucrado en la vigilia, el movimiento.

Efectos secundarios de los fármacos: efectos producidos secundariamente a los efectos que produce el fármaco, como son: mareos, somnolencia, dolor de cabeza, etc.

Electrodo: medio conductor que puede ser utilizado para aplicar estimulación eléctrica o para el registro de potenciales eléctricos.

Electroencefalograma (EEG): registro de potenciales eléctricos de la capa 1 de la corteza cerebral, situando electrodos sobre el cuero cabelludo o debajo de él.

Electromiograma (EMG): potencial eléctrico registrado por medio de un electrodo situado en la superficie o en el interior de un músculo.

Electrooculograma (EOG): potenciales eléctricos oculares, registrados por medio de electrodos situados sobre la piel que rodea a los ojos ; detecta movimientos oculares.

Enzima: molécula que controla una reacción química, combinando dos sustancias o rompiendo un compuesto en dos partes.

Excitotóxico: aminoácido excitatorio que produce lesiones cerebrales. Como es el ácido kaínico.

Fármaco: sustancia exógena de la célula que actúa como agonista o antagonista de un neurotransmisor y que puede provocar además de sus efectos deseados, efectos adversos.

Farmacocinética: proceso por el cual los fármacos son absorbidos, distribuidos por el organismo, metabolizados y excretados.

Farmacodinamia: se define como las fuerzas de interacción de las sustancias exógenas con el organismo.

Formación reticular: amplia red de tejido neural, localizada en la región cerebral del tronco, desde el bulbo raquídeo al mesencéfalo.

Formación reticular pontina medial: región que contiene neuronas involucradas en el inicio del sueño MOR, activada por las neuronas colinérgicas del área peribraquial.

GABA: neurotransmisor inhibitorio, que se deriva del glutamato y que tiene implicaciones en el ciclo de sueño –vigilia, cuyos principales receptores son el GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub> y el GABA<sub>B</sub>

Glía: son células de sostén que se hallan entre las neuronas

Gliosis: proliferación de las células gliales con el objetivo de cicatrizar la lesión cerebral producida en la epilepsia Hertz: unidad de frecuencia, equivalente al número de eventos por segundo.

Glutamato: neurotransmisor excitador, cuyos principales receptores son el NMDA, el Kainato y el AMPAS.

Glutamato descarboxilasa (GAD): enzima mediante la cual se produce la degradación de glutamato en GABA.

Hertz: unidad de frecuencia, equivalente al número de eventos por segundo.

Hiperpolarización: aumento del potencial de membrana de una célula, respecto a su potencial normal de reposo.

Hipocampo: estructura situada en el lóbulo temporal, involucrada en la memoria y constituye una parte importante del sistema límbico.

Inyección intraperitoneal (IP): inyección de una sustancia en la cavidad peritoneal, espacio que rodea al estómago, los intestinos, el hígado y otros órganos abdominales.

Locus coeruleus: grupo de cuerpos celulares noradrenérgicos de color obscuro cerca de la parte rostral del suelo del cuarto ventrículo. Relacionado con el arousal y el estado de vigilia.

Mioclónías: las sacudidas mioclónicas son contracciones súbitas, breves y bruscas que pueden ser generalizadas o limitarse a la cara, el tronco o las extremidades e incluso grupos musculares más concretos.

Neuronas: unidad funcional del sistema nervioso, que posee un núcleo, un soma, un axón y una serie de dendritas (o ramificaciones) que son esenciales en la conexión con otras neuronas, éstas pueden ser de diversos tipos: piramidales, unipolares, multipolares, etc.

Neurotransmisor: sustancia química que se propaga a través de las vesículas presinápticas hasta llegar a la membrana de la célula.

NMDA: receptor ionotrópico especializado del glutamato que controla un canal de calcio normalmente bloqueado por iones  $Mg^{+2}$ , está involucrado en la potenciación a largo plazo y tiene diversos lugares de unión.

Noradrenalina: una de las catecolaminas, neurotransmisor que se encuentra en el sistema nervioso central y autónomo.

Núcleo del tracto solitario: núcleo del bulbo que recibe información de los órganos viscerales y el sistema gustativo.

Núcleo del rafe: contiene neuronas secretoras de serotonina que proyectan a la sustancia gris de la médula espinal.

Paroxismo: hiperexcitación sincrónica de la neurona.

Potencial de acción: breve impulso eléctrico que proporciona la unidad básica en que se conduce la información a lo largo del axón.

Potenciales de campo: son los signos que se registran en el electroencefalograma, aparecen descritos como espigas u ondas. Los potenciales de campo son un flujo producido por un potencial sináptico excitatorio de las dendritas de una neurona cortical piramidal.

Posdictal: se refiere al periodo después de que ocurren las crisis, es decir, cuando el sistema nervioso llega a una actividad neuronal normal.

Proteína G: proteína acoplada a un receptor metabotrópico; envía mensajes a otras moléculas cuando un ligando se une y activa al receptor.

Sinapsis: se define como la conexión entre una neurona y otra, mediada por sustancias químicas o de tipo eléctrico.

Status epiléptico: Está definido como la condición en la cuál las crisis que ocurren frecuentemente, el paciente aún no se ha recuperado de la crisis anterior cuando vuelve a tener otra crisis. Ha sido definida como una simple crisis prolongada. La última crisis que tiene más de cinco minutos de haber ocurrido, debe ser considerado como status epilepticus. Se dice que el status epilepticus después de 30-45 minutos puede causar daño cerebral, especialmente en el hipocampo y otras áreas.

## BIBLIOGRAFIA

Aguirre-Navarrete, R (2007) Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. *Rev. Ecuat. Neurol.* v 15 (2-3). 1-10

Alanís Guevara T, et al (2005) Sleep disturbances, socioeconomic status and seizure control as main predictors of quality in life with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* v. 7 481-485.

Allada R, Siegel J (2008) Unraveling the Phylogenetic roots of sleep. *Current Biology* 18; 670-679

Arechiga H (2003) Sustrato Neural de los ritmos biológicos. *Rev. Neurol.* v36 49-60.

Aronica (2007) Overview of the neuropathological features of Ammon's horn sclerosis, *Neuroscientist*, 13(2) 100-8

Aserinsky E, Kleitman N (1953) Regularly periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118, 273-274.

Avanzini G Panzica, F (2000) The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clinical Neurophysiology* v.3 Suppl 2 S19-S26.

Ayala-Guerrero F, Meicano G, Campos-Sepúlveda E, Romero R, Reynoso R y González A (2007) Effect of oxcarbazepine pretreatment on convulsive activity and brain damage induced by kainic acid administration in rats. *Comparative biochemistry and physiology*. Part A 1-6.

Ayala-Guerrero F, Alfaro A, Martínez C, Vargas L y Mexicano G (2002) Effect of kainic acid-induced seizures on sleep patterns. *Proc. West Phar. Soc.* v. 45 178-180.

Bazil, C (2003) Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy and behavior* v. 4 539-545

Bazil C, (2003) Effects of antiepileptic drugs on sleep structure, are all the drugs equal?. *CNS drugs* v. 17 iss 10, 719-728.

Becker D, Fennel E, Carney P, (1997) Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy and behavior* v. 5 708-715.

Ben Ari, Y (1985) Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* v. 14 (2) 375-403.

Bertorelli R, Ferrin N, Adam M, Ongini E (1996) Effects of four antiepileptic drugs on sleep and waking in the rat under both light and dark phases. *Pharmacology biochemistry and behavior* v.53(3) 559-565.

Borowicz K, et al (2002) Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions mice: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 43 v. 9 956-963.

Bowery N, Maguire J, Pratt G (1991) Aspects of the molecular pharmacology of GABA<sub>B</sub> receptors. *The neurosciences*. v. 3 241-249.

Bragin A, Wilson C, Almayano J, Mody I, Engel J (2004) High frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia* v. 45 (9) pp.1017-1023.

Bullock T, Achimowicz J, Duckrow R, Spencer S, Iragui-Madoz V, (1997) Bicoherence of intracranial EEG in sleep, wakefulness and seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. v. 103 661-678

Bussieres N, Manira E, (1999) GABA<sub>B</sub> receptor activation inhibits N- and P/Q type calcium channels in cultured lamprey sensory neurons. *Brain research* v. 847 175-185.

Cabo de la vega, Villanueva P, Prieto-Marín A, (2006) Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales, nuevas perspectivas. *Rev Neurol* v. 42(3) 159-168.

CAMELICE Capítulo mexicano de la liga contra la epilepsia.  
[www.epilepsiamexico.gob.mx](http://www.epilepsiamexico.gob.mx)

Camfield P, Camfield C, (2002) Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes and treatment. *Epilepsia* N° 43 v. 3 pp. 27-32.

Cañadillas, F (2004) Perfil de seguridad y tolerabilidad de gabapentina en dosis óptimas. *Revista de neurología* v.34 (4).371-380.

Carlson N, (2001) Fisiología de la conducta. Ed Ariel neurociencia 4ta edicion, España.

Caviedes B, Herranz J, (2002) Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Neurol.* v. 35 (11) pp.1037-1048.

Chung Y, Chang A, Lin J, Hsu S, Chan S, (2004) Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in the hippocampus during kainic acid induced status epilepticus in the rat. *Epilepsia* v. 45 (10) 1202-1209.

Cilio, M (2003) Anticonvulsant action and long term effects of gabapentin. *Current neuropharmacology* v. 1 pp 203-208.

Cipolli C, Bonanni E, Maestri M, Mazzetti M, Murri L, (2004) Dream experience during REM and NREM sleep of patients with complex partial seizures. *Brain research bulletin* v. 63 407-413.

Civardi C et al (2001) Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* v. 71 (6) 809-813.

Clemens Z, Janszky J, Clamens B, Szücs A, Halász P, (2005) Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy. *Seizure* v.14 52-57.

Cole A, Koh S, Zheng Y, (2002) Are seizures harmful? What we can learn from animal models?. *Progress in brain research* v. 135 13-23.

Conti P, De Amici M, De Micheli C, (2002) Selective agonists and antagonists for kainate receptors. *Mini reviews in medicinal chemistry* v. 2 177-184

Corsi M (1983) Psicofología del Sueño. Ed Trillas México. Pp.12-54, 68-111.

Curtis R, Malik A, (1985) A neurophysiological analysis of the effect of kainic acid on nerve fibers and terminals in the cat spinal cord. *J. Physiol.* v. 368 99-108.

Czapinsky, P Blaszczyk B, Czuczwar S, (2005) Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Current topics in medical chemistry* v. 5 3-14.

D'Ambrosio (2004) The role of glial membrane in ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharmacology and therapeutics*. Elsevier 1-14

Davies A, Hendrich J, Tra Van Minh A, Wratten J, Douglas L, Dolphin A, (2007) Functional biology of the  $\alpha 2\delta$  subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological sciences* v. 28 (5) 220-228.

Depoortere H (1987) Neocortical Rhythmic slow activity during wakefulness and paradoxical sleep in rats. *Neuropsychobology* 18; 160-168.

Derry C, Benjamin L, Bladin C, Le Bars K, Tochón D, (2006) Increased serotonin receptor availability in human sleep: evidence from an [ $^{18}$  F] MPPF PET study in narcolepsy. *Neuroimage* v. 30 341-348

Dinner D, (2001) Epilepsy and sleep; physiological and clinical relationships Ed, Academic Press, USA.

Dooley D, Taylor C, Donevan S, Felther D, (2006)  $Ca^{+2}$  novel  $\alpha 2\delta$  ligands novel modulators of neurotransmission. *TRENDS in pharmacological sciences* v.28 (2).

Ellier J, Dudek E, (1999) Spontaneous motor seizures of rats with kainate induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Research* v. 35 47-57.

Errante L, et al (2002) Gabapentin and vigabatrin increase GABA in the human neocortical slice. *Epilepsy research* v. 49 203-210.

Espie C, et al (1999) Cognitive functioning in people with epilepsy plus severe learning disabilities: a systematic analysis of predictors of daytime arousal and attention. *Seizure* v. 8 73-80.

Ferrer I (2002) Señalización celular en el hipocampo epiléptico. *Rev Neurol* v.39 (6) 554-560.

Ferreira B, Valle A, Cavalheiro E, Timo Iaria C, (1999) Prevalence of epileptic seizures along the wakefulness sleep cycle rats submitted to status epilepticus in early life. *Dev. Neuroscience* v. 21 339-344.

Fink K, Meder W, Dooley D, Gothert M, (2000) Mechanism of action, inhibition of neuronal  $Ca^{+2}$  influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release. *Journal of pharmacology*. V. 1 (30) pp.900-906.

Foldvary N (2001) Sleep Disorders in epilepsy. En *Epilepsy and sleep; physiological and clinical relationships* Ed, Academic Press, USA pp. 191-201.

Foldvary-Schaeffer N, De León Sánchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D y Morris H (2002) Gabapentin increases slow wave sleep in normal adults. *Epilepsia* v. 43 1493-1497.

Frischy J, Kiener T, Bouillere T, Loup T, (1999) GABAergic neurons and GABA<sub>A</sub> receptor in temporal lobe epilepsy. *Neurochemistry international*. v. 34 435-445.

Fuller, Gooley y Saper, 2006 (2006) Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation and regulatory feedback. *Journal of biological rhythms* v. 21 (6) 482-493

Furtinger S, Bettler B, Sperk G, (2003) Increased expresión of gammaaminobutyric acid type B receptors in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroscience letters* v.352 141-145.

García Albea E, et al (2003) Epilepsia. Liga Española contra la epilepsia, Madrid.

García Borreguero, Larrosa O, De la llave Y, Verger K, (2002) Treatment of restless legs syndrome with gabapentin; a double blind, cross-over study. *Neurology* v. 59 1573-1579.

García Fleta F, Medrano V, Castaño R, Hernández R, Mañes R (2001) Gabapentina en 50 pacientes con epilepsia. *Rev Neurol.* v. 32 (1) 45-49.

García Jiménez, M (2001) Trastornos del movimiento y actividad motora en sueño. *Rev Neurol.* v. 32 574-580.

Gil Nagel, A (2004) Epileptogénesis y fisiopatología de las epilepsias. Ed Ars Médica, Madrid.

Goodman F, (2002) Principios de Farmacología. Ed Mc Graw Hill, USA

Gottesman C, (2002) GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* v.111(2) 231-239.

Gutiérrez R, Heinemann U, (1999) Synaptic reorganization in explanted cultures of rat hippocampus. *Brain research* v. 815 304-316.

Hargreaves E (2007) The hippocampus. University of New York.

Harrison, P (2001) Principios de medicina interna. Ed Mc Graw Hill, 24ª edición.

Herranz J, (2000) Datos actuales sobre la gabapentina. *Rev. Neurol.* V. 30 Suppl 1 S125-S131.

Herranz J, (2003) Gabapentina: mecanismos de acción en el año 2003. *Revista de neurología.* v. 36 (12) 1159-1165.

Hirose S, Kaneko T, Naito N, Takei Y, (2003) Molecular biology of major components of chloride cells. *Comparative biochemistry and physiology part B* v. 136 563-620.

Hobson A (2001) La farmacia de los sueños. Ed Ariel Neurociencia. España.

Holmes G, Pascal F, Santini L (2006) Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy and behavior* v. 8 504-515.

Jarvis S, Zamponi G (2007) Trafficking and regulation of neuronal voltage-gated calcium channels. *Current opinion in cell biology*, v. 19 474-482.

Jones B (1991) Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* v. 40 (3) 637-656.

Kandel E, Gessel J (1997) Neurociencia y conducta. Ed. Prentice Hall, Madrid

Kandel E, Schwartz y Gessel J (2001) Principios de neurociencia. Ed. Mc Graw Hill, Madrid

Kiernan J (2006) BARR: el sistema nervioso humano. Ed. Mc Graw Hill 8ª edición, México

Koh S, Storey T, Santos B, Yian A, Cole A, (1999) Early life seizures in rats increase susceptibility to seizure induced brain injury in adulthood. *Neurology* v.53 915-921.

Kumar P, Rajú K,(2001) Seizure susceptibility decreases with enhancement of rapid eye movement. *Brain research* v.922 299-304.

Lastman C, Mistberger R, Rechtschaffen A (1992) Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep in rats. *Physiology and behavior* 32;357-368.

Leach P, Sills G, Butler E, Forrest G, Thompson G, Brodie M, (1997) Neurochemical actions of gabapentin in the mouse brain. *Epilepsy research* v. 27 175-180.

Lee Y, Ming F, Yang C, Hwang H, Chiu C, Tsai W, (2000) Kainic acid induced neurotrophic activities developing cortical neurons. *Journal of neurochemistry* v. 74 (6) 2401-2411.

Levy R, et al (1995) Antiepileptic drugs. Ed Raven press New York.

Leszczyszyn D, Pellock J (2004) Antiepileptic drugs expanded options and improved tolerance. *J End. Technol.*v. 44 75-94.

López-Gomariz E, Hoyo B, Rodríguez Nieto E, (2004) Efectos de las crisis epilépticas en la arquitectura del sueño. *Revista de neurología* 38 v. 2 176-180.

Lopez del Val J, Santos S (2003) Gabapentina en el tratamiento del temblor. *Rev Neurol*, v. 36 322-326.

Luppi P, Gervasoni D, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salmert D, Leger L, Fort P (2007) Paradoxical REM sleep genesis: the switch from an aminergic- cholinergic to a GABAergic- glutamatergic hypothesis. *Journal of physiology* v. 100 271-283.

Malagón, J (2003) Efectos cognitivos de los fármacos antiepilepticos. *Rev. Neurol* v. 36 (3) 288-292.

Mallow B, Vaugh B (2002) Treatment of sleep disorders in epilepsy. *Epilepsy and behavior* v. 3 S35-S37.

Mares P, Forbergrová J, Kubová B, (2004) Excitatory aminoacid and epileptic seizures in immature brain. *Physiol. Res.* v.53 (Suppl 1) S115-S124.

McDonald D, et al (2005) The use of lamotrigina, vigabatrin and gabapentin as add-on therapy in intractable epilepsy of childhood. *Seizure* v. 14 112-116.

Mcgovern J, (2006) Targeting N-type and T-type of calcium for the treatment of pain. *DDT* v.11( 5/6)

Mimenza-Alvarado M, Muñíz J, Estañol B, Téllez J, García G, (2004) Neuropatías dolorosas, fisiología y tratamiento. *Rev. Neurol.* v. 39 364-370.

Mingo N, Cothel G, Zhang L, Wallace M, Burnham W, Eubanks J (1997) Kainic acid induced seizures alter the regional hippocampal expression of the rat and m3 muscarinic acetylcholine receptor genes. *Epilepsy research* v. 29 71-79.

Morin F, Beauliev C, Lacaille J,(1998) Selective loss of GABA neurons in area CA1 of the rat hippocampus after intraventricular kainate. *Epilepsy research* v. 32 363-369.

Montes C, Rueda, Urteaga, Aguilar y Prospero (2006) De la restauracion neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales, una aproximación a las funciones del sueño. *Rev. Neurol.* v.43 409-15.

Núñez A, Amzica F (2004) Mecanismos de generación de las oscilaciones lentas del electroencefalograma durante el sueño. *Rev neurol.* V. 38 628-633.

Oroquieta J, Arellano J, Alonso L, Muñoz A (2002) Neuropatología de la epilepsia del lóbulo temporal. Alteraciones primarias y secundarias de los circuitos corticales y epileptogenicidad. *Revista de neurología,* v.34 (5) 401-408.

Pace Shcott E, Hobson A (2002) Neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature reviews neuroscience* v. 3 591-605.

Parke Davis (2007) Neurontin: user's manual. division of Pfizer, NY. USA.

Pastor J, Uzcátegui Y, Gal B, Ortega C, Sola R, Menéndez L (2006) Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol* v. 46 663-673.

Peraita Adrados, R (2005) Avances en el estudio de los trastornos del sueño. *Rev. Neurol.* v. 40 485-91

Peraita-Adrados, R (2004) Epilepsia y ciclo sueño-vigilia. *Revista de neurología* N°38 v.2 173-175.

Peraita-Adrados, R (1999) El sueño como método de estudio de las epilepsias. *Revista de neurología* N°28 supl.1: S20-S22.

Placidi F, Mattia D, Romigi A, Bossetti M, Spanedda F, Marciani M (2000) Gabapentin induced modulation of interictal epileptiform activity related to different vigilance levels. *Clinical Neuropsychology* v.3 1637-1642.

Placidi F, Scalse A, Marciani M, Romingi A, Diomedi M, Gigli C, (2000) Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clinical neurophysiology*. v. 111 supl. 2 S115-S119.

Popovici T, et al (1985) Kainic acid induced seizures increase C-fos like protein in the hippocampus. *European Journal of pharmacology*. v. 150 405-406.

Quigg M (2000) Circadian rythms: interactions with seizures and epilepsy. *Epilepsy research* v. 42 43-55

Ramos Platón M, (1996) Sueño y procesos cognitivos. Ed síntesis psicología, Madrid, España. Pp. 57-77, 131-160

Rechtschaffen A, Kales A (1968) A Manual of Standarized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subject. US Government Printing Office. National Institute of Health Publication, Washington DC.

Reimao R (2006) Sono: atualidades. Associacao Paulista de Medicina, Sao Paulo, Brasil.

Rufo-Campos, M (2002) Melatonina y epilepsia. *Rev Neurol* v. 35 supl 1 S51-S58.

Saíz Díaz R (2004) Antiepilépticos: aportación de los nuevos fármacos. Información terapéutica. *Sistema nacional de salud* v.28 (2).

Salín Pascual, J (2004) Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño. *Rev neurol*. v. 39 354-358

Sancho, J (2002) Características e indicaciones de la gabapentina. *Revista de neurología*, 35 supl 1 S85-S87.

Sancho J, López J (2002) Monoterapia con gabapentina en epilepsia. *Rev neurol*. v. 34(3) 290-292.

Saper C et al (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhytms. *Nature publishing group* 1257-1263.

Scholtes F, Hendricks M, Renier W,(2005) Cognitive deterioration and electrical status epilépticus. *Epilepsy and behavior* v.6 167-173.

Serrano-Castro J, Sánchez J (2001) Controversias en torno a los nuevos fármacos antiepilépticos. *Rev. Neurol*. v. 31 165-171.

Shikhanov N, Ivanov M, Knorvryanov V, Kaspersen K, Mc Cann M, Lugyanov P, Susunov A (2005) Studies of damage to hippocampal neurons in inbred mouse lines in models of epilepsy using kainic acid and pilocarpine. *Neuroscience and behavioral physiology* v. 35 (6) 623-628.

Sidiqqi P, Joseph A (2005) CA3 axonal sprouting in kainate induced chronic epilepsy. *Brain research* v. 1066 129-146.

Siegel J, (2004) Sleep Phylogeny; clues to the evolution and function of sleep. CRC press 1519; 163-175.

Sigma-Aldrich (2007) Kainic acid: information product sheet. USA.

Silvestri R, Bromfield E, (2004) Recurrent nightmares and disorders of arousal in temporal lobe epilepsy. *Brain research bulletin* v. 63 369-376.

Smith-Swintowsky V, Zimmer S, Fenton JW, Mattson MP (1996) Metyrapone, an Inhibitor of Glucocorticoid Production, Reduces Brain Injury Induced by Focal and Global Ischemia and Seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* v. 16, 585-598

Sneider J, Schrobak J, Quirck C, Oler J, Markus J (2006) Diferencial behavioral state dependence in the Burst properties of CA1 and CA3 neurons. *Neuroscience* v. 141 1665-1677.

Solms M, Turnbull O (2004) El cerebro y el mundo interior. Fondo de cultura económica, México.

Sperk G(1994) Kainic acid seizures in the rat. *Progress in neurobiology* v. 42 1-32

Sigma- Aldrich (2007) Kainic acid: product information sheet USA

Sperk G, Schwacer C, Tsunashima K, Kandholfer (1998) Expression of GABA<sub>A</sub> receptor subunits in the hippocampus of the rat after kainic acid induced seizures. *Epilepsy research* v. 32 129-139.

Steiger A (2007) Neurochemical regulation of sleep. *Journal of psychiatric research* v. 41 532-552.

Tremblay E, Reonesa A, Ben Ari Y (1985) Autoradiographic localization of kainic acid binding sites in the human hippocampus. *Brain research*. V. 343 378-382.

Tremblay, M (2003) Epilepsy and neurogenesis. *JUR* v. 2 (1).

Triggle D, (2007) Calcium channel antagonists: clinical uses- Past, present and future. *Biochemical pharmacology* v. 74 1-9.

Tsai L, Bergman B, Perry B, Rechtschaffen A (1993) Effects of chronic total sleep deprivation on central noradrenergic receptors in rat brain. *Brain research* 62, 221-227.

Tsai L, Bergman B, Perry B, Rechtschaffen A (1994) Effects of chronic total sleep deprivation on central cholinergic receptors in rat brain. *Brain research* 64, 95-103.

Tsunashima K, Sperk G, Schwacer C, Sleghart W (1997) GABA<sub>A</sub> receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid induced epilepsy. *Neuroscience* v. 80 (4) 1019-1032.

Ullal G, Fanhestock M, Racine R, (2005) Time dependent effect of kainate induced seizures on glutamate receptor GluR5, GluR6 and GluR7 mRNA and protein expression in rat hippocampus. *Epilepsia* v. 46 (5) 616-623.

Valdizán J, Almárcegui C, Brualla J, Alejos M, Chulilla J, Dolz I (1999) Influencia de la gabapentina sobre el sueño infantil en epilepsia parcial secundariamente generalizada. *Rev Neurol* v. 29 (8) 718-721.

Veldhiuzen R, Binnie C, Beintema D (1983) The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. *Electroencephalography and clinical Neuropsychology* v. 55 505-512.

Velayos J, Hernández R, Moler S,(2003) Neurobiología del sueño: Ramón y Cajal y la neurociencia actual. *Rev. Neurol.* v.37 494-498.

Wu K, Leuna S (2003) Increased dendritic excitability in hippocampal CA1 in vivo in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using current source density analysis. *Neuroscience* v. 116 599-616.

Yoshida Y, et al (2004) Free communications: kainic acid. *Epilepsia* v. 45 Suppl 8.

Zaczek R, Nelson M, Coyle J (1981) Kainic acid neurotoxicity and seizures. *Neuropharmacology* v. 20 183-189.

Zaczek R, Coyle J (1982) Excitatory aminoacid analogues neurotoxicity and seizures. *Neuropharmacology* v. 21 15-26.