



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DEL VALPROATO SOBRE LOS
PATRONES DE SUEÑO ALTERADOS POR LA
EPILEPSIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

DANIEL CASTRO DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

REVISOR:

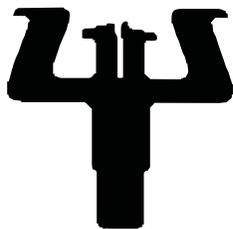
DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ

SINODALES:

DR. CÉSAR CASASOLA CASTRO

DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO

MTRA. KARINA SIMÓN ARCEO



**FACULTAD
DE PSICOLOGIA**

MÉXICO. CD. UNIVERSITARIA, 2016



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.

Dedicatoria

Este trabajo, el primero de tantas metas en mi carrera profesional que me quedan por cumplir, quiero dedicarlo con todo mi cariño y orgullo a mis padres, Martín y Tere. Esta es apenas una pequeña muestra de todo el trabajo por el que se han esforzado, por el que han luchado a mi lado siempre. Su dedicación, paciencia y perseverancia es algo que sin duda me heredaron y estos son los resultados. Lograr esto no hubiera sido posible sin ustedes dos, muchas gracias por su incondicional apoyo.

A mi hermana Abi, a quien admiro mucho y quien se ha convertido en un gran apoyo y ejemplo a seguir como persona y como profesional, pero sobre todo por ser una guía que está siempre a mi lado en el camino de la vida, gracias.

A mis amigos y a todas aquellas personas tan especiales para mí que de alguna forma colaboraron en este trabajo aconsejando, sugiriendo y escuchando. Gracias por darme ánimos y apoyarme, por haber estado a mi lado por tanto tiempo en buenas y malas y por haberme dado un poco de su valioso tiempo.

A ella, por haber sido una de mis motivaciones durante la carrera y durante mucho tiempo en este proceso. Por ser mi gran compañera y amiga y hacerme ver de una manera distinta mis metas y mi capacidad. Por todos esos momentos y experiencias vividas, gracias.

A mi casa, la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por haberme permitido adquirir lo necesario para poder alcanzar mis sueños.

Agradecimientos

Al Dr. Fructuoso Ayala, por la dirección del trabajo y facilitarme el equipo y todo lo necesario para poderlo llevar a cabo. Por sus consejos, por compartir su conocimiento y experiencia y por todo el apoyo brindado en todos los aspectos sin el cual este trabajo no hubiera sido posible. Por haberme dado esta oportunidad y por toda la confianza que siempre tuvo en mí.

A la Mtra. Graciela Mexicano, por sus enseñanzas, colaboración y asistencia en la realización de todo el trabajo. Por su paciencia, tiempo y amistad en todo momento, gracias "Grace".

Al Dr. Erik L. Salgado, por sus importantes consejos y aportaciones para la mejora del trabajo. Por su apoyo y disponibilidad en todo momento y por ser una pieza fundamental para que pudiera salir adelante en esos momentos en que el panorama se complicaba. Gracias por su valiosísimo tiempo.

A mis compañeros y amigos Legna, Kenji y Brisa sin los cuales esto no hubiera sido posible. Por su tiempo y colaboración durante las cirugías y los registros y por haber hecho de tantas horas de laboratorio momentos divertidos e inolvidables.

A mis sinodales, Dra. Pilar Durán, Dr. César Casasola, Dr. Hugo Sánchez y Mtra. Karina Simón por su trayectoria académica, por todos sus consejos, por sus atinadas observaciones y correcciones hechas al presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	3
2.1. EPILEPSIA	3
2.1.1. Historia	3
2.1.2. Concepto	3
2.1.3. Etiología	4
2.1.4. Clasificación	5
2.1.5. Neurotransmisión en la epilepsia	7
2.1.6. Canales iónicos y epilepsia	8
3. MODELOS EXPERIMENTALES EN EPILEPSIA	9
3.1. Modelos en epilepsia para crisis generalizadas tónico-clónicas	10
3.1.1. Ácido kaínico	10
3.1.2. “Kindling”	10
3.1.3. Pentilinetetrazol	11
4. MODELO DE PENTILENETETRAZOL	11
4.1. Dosis y aplicación	12
4.2. Características clínicas y conductuales presentadas después de la administración de PTZ	12
5. ESCALA RACINE	13
6. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS	14
6.1. Valproato	15
6.1.1. Mecanismo de acción	15
6.1.2. Farmacocinética	15
6.1.3. Farmacodinamia. Indicación terapéutica y dosis	16
6.1.4. Efectos adversos	16
6.1.5. Uso del valproato en modelos animales	17

7. CICLO VIGILIA-SUEÑO EN HUMANOS	18
7.1. Vigilia	19
7.2. Sueño No MOR	21
7.3. Sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR)	22
8. FISIOLOGÍA Y CONDUCTA DE LOS ESTADOS DE VIGILIA Y SUEÑO EN LA RATA	22
8.1. Vigilia	22
8.2. Sueño de Ondas Lentas (SOL)	23
8.3. Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR)	23
9. SUEÑO Y EPILEPSIA	24
9.1. Efecto de los FAE sobre las alteraciones del sueño durante la epilepsia	26
10. JUSTIFICACIÓN	27
11. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
12. OBJETIVOS	27
12.1. Objetivo general	27
12.2. Objetivo específico	27
13. HIPÓTESIS	27
14. MATERIAL Y MÉTODO	28
14.1. Animales	28
14.2. Cirugía	28
14.3. Registros electroencefalográficos	30
14.4. Procedimientos	30
14.5. Análisis estadístico	31
15. RESULTADOS	32
15.1. Día 1. Basal	32
15.2. Día 2. Prueba Farmacológica	34
15.3. Día 3. Recuperación	36
15.4. Comparaciones Estadísticas	36

16. DISCUSIÓN	44
17. CONCLUSIONES	49
18. REFERENCIAS	50

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica generada por descargas neuronales anormales e incontrolables de grupos de neuronas en el SNC. Afecta aproximadamente a 50 millones de personas a nivel mundial, generando también serios problemas cognitivos y alteraciones del sueño. El sueño, es definido como un estado fisiológico reversible y complejo que se caracteriza por la disminución del estado de alerta y se divide principalmente en dos etapas: sueño MOR (Movimientos Oculares Rápidos) y sueño NO MOR (sin Movimientos Oculares Rápidos), que cursa por las fases N1, N2 y N3. Para el estudio de la epilepsia, el modelo de pentilinetetrazol (PTZ) ha sido uno de los más utilizados. El PTZ es un antagonista para los receptores GABA_A, que interacciona con el sitio de unión a pricotoxina y finalmente bloquea los canales de Cl⁻, generando las crisis. Dado que el Valproato es un fármaco antiepiléptico que incrementa la síntesis de GABA e inhibe su degradación, actualmente es utilizado para el tratamiento de crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas y de ausencia. El propósito de este trabajo, fue analizar si los patrones de la arquitectura del sueño en ratas resultan alterados por la inducción de crisis generalizadas por medio de PTZ y tratadas previamente con Valproato. Se implantaron ratas macho adultas de la cepa Wistar. Se les registro electroencefalográficamente, primero con un registro basal, durante 10 horas continuas, seguido de dos registros EEG en días consecutivos; el segundo día de registro, después de administrar Valproato por vía oral (60mg/kg) y 2 hrs después la administración del PTZ (50mg/kg) por vía subcutánea. Durante el registro del tercer día se analizaron los patrones de sueño después de la manipulación experimental del día anterior. Se comprobó la eficacia del Valproato como protector ante crisis tónico clónicas inducidas por PTZ al no alterar los patrones de sueño de manera significativa durante el segundo día de registro. Para el tercer día de registro, mejoró el tiempo total de sueño mostrando conductas y patrones de sueño normales, además de que las latencias a sueño lento y MOR se acortaron, siendo significativamente mayores durante el segundo día, lo que demuestra que el Valproato es un buen protector para las crisis, mejora los patrones de sueño y no ejerce ningún tipo de rebote compensatorio para las fases de sueño en la rata.

Palabras clave: Epilepsia, sueño, antiepilépticos, pentilinetetrazol, valproato.

1. INTRODUCCION

Actualmente, se conoce a la epilepsia como una alteración en el SNC caracterizada por descargas paroxísticas a nivel neuronal, lo cual desencadena en crisis que pueden variar de intensidad dependiendo el foco epiléptico, generando o no alteración de la conciencia. Las descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro y pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves (OMS, 2015).

La palabra epilepsia es usada para referirnos a una clase de desórdenes convulsivos, definidos como una condición neurológica crónica caracterizada por ataques epilépticos recurrentes. Se puede originar por diferentes factores que afecten al cerebro tales como heridas de la cabeza, traumatismos craneoencefálicos, disminución de la glucosa sanguínea, abuso en el uso de drogas o abstinencia del alcohol (Suástegui, 2012).

Por otra parte, en los mamíferos, el sueño se ha definido como un estado de reposo conductual, en el que hay una disminución de la actividad motora, acompañado de una postura de inmovilidad o reposo, con una disminución en la capacidad para responder a estímulos externos y 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. (Kandel, 2001; Fuller et al., 2006).

Existe una relación directa entre el sueño y la epilepsia, ya que el sueño tiene efectos directos en las descargas epileptiformes y las crisis (así como los agentes anticonvulsivantes) interfieren con los patrones de sueño normal. El sueño puede modular fenómenos epilépticos, y las convulsiones desorganizar la macro-y micro-arquitectura del sueño. Con la aparición de la electroencefalografía se comprobó cual era el efecto del sueño y de la privación del mismo sobre las descargas epileptiformes interictales y las crisis epilépticas, desde puntos de vista como el diagnóstico diferencial de los eventos paroxísticos que ocurren durante el sueño, el efecto de la epilepsia en el sueño y los desórdenes de sueño que se presentan en pacientes con epilepsia. Durante el sueño se produce actividad epileptiforme en un tercio de los pacientes con epilepsia y hasta en un 90% en los pacientes con epilepsias relacionadas con el despertar. Además el tratamiento de la epilepsia con anticonvulsivantes puede afectar la arquitectura del sueño como en el caso del uso de las benzodiazepinas y los barbitúricos que pueden disminuir la latencia de sueño MOR, la carbamazepina, la cual reduce la cantidad de sueño MOR y la fenitoína, que puede incrementar las etapas 1 y 2 de sueño NoMOR y disminuir la eficiencia de sueño (Nunes, 2010).

2. ANTECEDENTES

2.1. EPILEPSIA

2.1.1. Historia

A lo largo de la historia, la epilepsia se ha hecho de una reputación extraña y particular. Ha sido concebida desde diferentes corrientes, siendo la más antigua la de los antiguos médicos egipcios, los cuales señalaban al corazón, y no al cerebro, como el órgano más importante, siendo este el asiento de la mente y el centro de las facultades intelectuales (Brailowsky, 1992).

La palabra epilepsia proviene del griego “ἐπιληψία” *Epilambanein*, que significa “Siendo presa de fuerzas desde el exterior”. Desde el siglo X es utilizada la palabra epilepsia para las personas con este trastorno neurológico. (OMS, 2015).

Es sabido que desde la edad media se combatía a la epilepsia con una concepción supersticiosa, mediante amuletos y ritos, aunque también de una manera mágica y religiosa, por medio de la oración y el ayuno, vista como un castigo o atribuida a algún hechizo o posesión demoniaca (Brailowsky, 1999). En la última década ha habido un avance para tratar de combatir la enfermedad, esto con el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos que permitan controlar las crisis en la mayoría de los pacientes y con ello mejorar su calidad de vida. A ello se añaden los diversos tratamientos quirúrgicos y la creación de organizaciones como la Liga contra la Epilepsia, para lograr superar el gravoso estigma de la enfermedad y mejorar la consideración social del paciente (García-Albea, 2007; OMS, 2015).

2.1.2. Concepto

La epilepsia es definida como una enfermedad neurológica, crónica, que se deriva de descargas eléctricas anormales e incontrolables de un grupo de neuronas que aparecen en el sistema nervioso central, lo que se conoce como crisis epilépticas (Akdogan y Yonguc, 2011). La Organización Mundial de la Salud (2015) define a la epilepsia como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debido a una descarga excesiva de neuronas cerebrales, con pérdida o no de la conciencia, asociadas a diversas manifestaciones clínicas, que puede ocurrir a cualquier edad.

La epilepsia consiste básicamente en una manifestación exagerada del funcionamiento del cerebro como consecuencia de una descarga excesivamente desproporcionada y anormal de grupos de neuronas de la corteza cerebral. Las crisis epilépticas, por su parte, pueden ser de muy diferente tipo y reflejan la disfunción de una región de la corteza cerebral. Dependiendo del área afectada las crisis se presentarán con síntomas motores, sensoriales, autonómicos o psíquicos, asociados o no a alteración de la conciencia (Akdogan y Yonguc, 2011).

Estos síntomas y signos aparecen de forma brusca y tienen una duración breve en el tiempo (en la mayoría de los casos de segundos a pocos minutos), son transitorios y paroxísticos. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día. Cabe mencionar que una sola convulsión no significa epilepsia (hasta un 10% de la población mundial sufre una convulsión a lo largo de su vida), sino que la epilepsia se define por dos o más convulsiones no provocadas (García-Albea, 2007; OMS, 2015).

Por su parte, Beghi *et al.*, (2010), consideran que una persona padece epilepsia después de sufrir una crisis convulsiva única no provocada, y si además presenta algún factor de riesgo, como puede ser una lesión isquémica en el estudio de neuroimagen o un electroencefalograma (EEG) patológico.

A su vez, la OMS (2015), añade en la definición de epilepsia las consecuencias sociales, económicas y cognitivas que llevan al paciente a no tener una plena calidad de vida, sobre todo por la pérdida de productividad laboral que ocasiona.

2.1.3. Etiología

La etiología de la epilepsia es diversa, y actualmente se refieren al menos tres causas principales que pueden estar asociadas a la aparición de esta disfunción cerebral (ILAE, 2015; Shorvon, 2011):

1. Genética: Se considera que una epilepsia es de origen genético cuando se ha descubierto el gen causante o existe una transmisión en la familia que es sugestiva de enfermedad genética.
2. Estructural o metabólica: Se considera que una epilepsia es de causa estructural o metabólica cuando estas lesiones estructurales, alteraciones metabólicas o enfermedades se han asociado con un aumento del riesgo de sufrir epilepsia (por ejemplo, lesión encefalomalácica en el lóbulo frontal derecho secundaria a un traumatismo craneoencefálico).
3. Desconocida. Se deben considerar en este apartado todas las epilepsias cuya causa no se conoce.

Por su parte, la OMS (2015) define a la epilepsia con causas conocidas como secundaria o sintomática. Dichas causas pueden ser el daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales (por ejemplo, asfixia o traumatismos durante el parto, bajo peso al nacer); malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas; un traumatismo craneoencefálico grave y los tumores cerebrales. Sin embargo, la OMS señala que el tipo más frecuente de epilepsia, que afecta a 6 de cada 10 personas, es la epilepsia idiopática, es decir, la que no tiene una causa identificable.

2.1.4. Clasificación

Actualmente se emplean mayormente dos tipos de clasificación para los tipos de epilepsia. La primera, que se refiere a la de los tipos de crisis epilépticas, y la segunda, sobre los síndromes epilépticos.

Un síndrome es un conjunto de signos y síntomas que se presentan juntos sin importar la causa que los produzca, están constituidos por distintos elementos como son el tipo de crisis, la edad en la que se presentaron y las características del electroencefalograma (EEG) (Brailowsky, 1999).

Como vimos anteriormente, las crisis epilépticas son descargas paroxísticas de un grupo de neuronas que aparecen de manera repentina, de corta duración (segundos) y pueden manifestarse clínicamente con síntomas motores, psíquicos, autonómicos o sensoriales (Brailowsky, 1999; Tecuapetla y Meraz, 2011).

La epilepsia, puede variar según su clasificación, y esta a su vez está basada en la semiología clínica de las crisis. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, 2015), en su más reciente clasificación, las crisis se clasifican en tres grandes grupos: generalizadas, focales y de causa desconocida.

1. Generalizadas: Crisis originadas en una zona que presenta propagación a través de circuitos bilaterales que incluyen regiones corticales y subcorticales y no necesariamente deben incluir todo el córtex.
 - Tónico-clónicas: el paciente presenta pérdida súbita de la conciencia, cae al piso, puede emitir sonidos o un grito, adquiere una posición de extensión de sus brazos y piernas, con desviación de los ojos hacia arriba o hacia un lado. Presentan contracciones rítmicas de las extremidades de tiempo variable hasta que termina la crisis. Puede haber relajación de esfínteres (se orina), cambios de coloración de la piel (azul, pálida, etc.).

- Ausencias: más frecuentes en niños y adolescentes, con múltiples eventos en el día, de muy corta duración (menos de 1 minuto) que inician y terminan de forma súbita y que se pueden acompañar de discretos movimientos de parpadeo, movimientos de manos o sobresaltos.
 - Clónicas: existe pérdida de la conciencia y presentan sacudidas de las extremidades.
 - Tónicas: se caracterizan por pérdida del estado de conciencia, con mirada fija y pupilas dilatadas, o con los ojos hacia arriba y mandíbula rígida. Todo el cuerpo se encuentra rígido.
 - Atónicas: estas crisis son poco frecuentes y se asocian a formas graves de epilepsia como el síndrome de Lennox Gastaut. Se caracterizan por pérdida súbita del tono muscular, con caída al piso y recuperación instantánea de la conciencia.
 - Mioclónicas: son crisis muy breves, que pueden presentarse varias veces seguidas, más evidentes al despertar.
2. Focales: Crisis originadas en circuitos que se limitan a un hemisferio. Pueden originarse en estructuras subcorticales. El inicio ictal siempre es el mismo, aunque pueden tener diferentes patrones de propagación.
 3. Desconocidas: Evidencia insuficiente para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas.

Las crisis generalizadas se inician con una descarga de las neuronas cerebrales en ambos hemisferios al mismo tiempo, de manera simétrica y sincrónica. Las crisis focales se dan en un grupo de neuronas en uno de los dos hemisferios cerebrales. Es importante recordar que un mismo paciente puede presentar diversos tipos de que crisis, por lo que vale la pena recalcar en las características de cada una de ellas.

Las crisis generalizadas tónico-clónicas o de *grand mal* resultan como convulsiones graves, con dos características en particular. Una parte clónica, definida por contracciones y breves espacios con relajación muscular o bien si existe una fase tónica o de contracción sostenida de las extremidades (crisis tónicas), las cuales se caracterizan por presentar espigas de gran amplitud y alto voltaje, mientras que las crisis clónicas se caracterizan por presentar patrones de espiga-onda (Brailowsky, 1999; Bazil et al., 2011). Por su parte las crisis generalizadas de *petit mal* o crisis de ausencia, se definen como un episodio de disminución del estado de conciencia que puede ser de intensidad variable, siendo más profundo en niños y más superficial en adultos. El diagnóstico es clínico y electroencefalográfico y requiere de la observación de un patrón de descarga generalizada punta-onda a 3Hz (Bazil et al., 2011).

Las ausencias pueden aparecer espontáneamente o desencadenarse en diferentes activaciones como puede ser la hiperventilación, estimulación lumínica intermitente, diferentes patrones visuales y diferentes pensamientos. Su inicio y su fin son bruscos y pueden asociarse con fijación de la mirada y elevación de los globos oculares (Falip y Codina, 2011).

El diagnóstico de la epilepsia es fundamentalmente clínico, aunque la información que aporta la neuroimagen y la electroencefalografía es indispensable para la confirmación diagnóstica y el buen manejo del tratamiento farmacológico. La incidencia de la epilepsia es mayor en niños que en adultos, aparentemente debido a las diferencias que existen en la vulnerabilidad neuronal, la reorganización celular y sináptica, así como los procesos regenerativos. Esta incidencia, radica mayormente durante los primeros años de vida y depende de variables tales como la edad de inicio de las crisis, así como su frecuencia y duración (Tecuapectla y Meraz, 2011).

2.1.5. Neurotransmisión en la epilepsia

A finales del siglo XIX se estableció el concepto de que las crisis epilépticas se debían a una descarga ocasional, excesiva y repentina de las neuronas. Este fenómeno se conoce como “despolarización paroxística” (PDS, por sus siglas en inglés) y es el elemento celular básico de la descarga epiléptica.

El PDS, es un potencial excitatorio gigante y aparece como resultado de un desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores que regulan el funcionamiento de las neuronas y en especial de las células piramidales. Es por esa razón que las áreas del cerebro que contienen mayor número de células piramidales son las más propensas a la epileptogénesis (lugar donde se origina la crisis epiléptica). Las puntas de los PDS dependen de mecanismos excitadores glutamatérgicos. A estos les sigue un periodo de hiperpolarización debido a potenciales postsinápticos inhibidores GABAérgicos.

La propagación de la descarga epiléptica en el cerebro se hace mediante el reclutamiento de circuitos locales (intracorticales), siguiendo las vías anatómicas de conexión intra e interhemisféricas, y las proyecciones subcorticales. Independientemente de que las crisis epilépticas sean de origen genético o no (llamadas también epilepsias adquiridas) tienen como sustrato común la generación de PDS. En la epilepsia genética habitualmente no hay daño anatómico estructural y las alteraciones epilépticas son debidas a anomalías en los canales iónicos o en los receptores. En cambio, las epilepsias adquiridas muestran cambios morfológicos neuronales y gliales, que son el sustrato mismo de la descarga epiléptica (Herrera-Peco et al., 2009; Suástegui, 2012).

2.1.6. Canales iónicos y epilepsia

Los canales iónicos son una clase heterogénea de complejos proteínicos los cuales son responsables de la generación y mediación de las señales de membranas celulares excitables. Son denominados según la permeabilidad y selectividad para iones y segundos mensajeros. Los canales iónicos dependientes de voltaje son, por mencionar algunos, los canales de potasio, calcio y sodio. Los que se relacionan a ligandos extracelulares son el de sodio ligado a receptor nicotínico, el de calcio ligado al receptor glutamérgico N-metil-D-aspartico (NMDA) o el de cloro relacionado al receptor del ácido gama aminobutírico A ($GABA_A$) entre otros (De Cabo et al., 2006; Herrera-Peco et al., 2009).

Los PDS se inician con una despolarización de la neurona que corresponde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización mantenida, y que suelen ir seguidos de una hiperpolarización de la neurona (Herrera-Peco et al., 2009).

El inicio de la descarga se atribuye a la activación de canales de sodio asociados a receptores glutamérgicos de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el cual permite una rápida entrada de sodio que despolariza la membrana. La prolongación de la descarga y la despolarización mantenida se atribuyen a corrientes sinápticas mediadas por la estimulación de receptores glutamérgicos NMDA, que provocan, además de la entrada rápida de sodio, una entrada de calcio lenta, así como corrientes de calcio dependientes de voltaje. La hiperpolarización que sigue a esta despolarización sostenida se debe a corrientes sinápticas ocasionadas por la reacción inhibitoria gabaérgica. Esta hiperpolarización tiene un componente rápido por activación de canales de cloro de receptores $GABA_A$ y un componente lento debido a activación de canales de potasio asociados a receptores $GABA_B$, así como a corrientes de potasio dependientes de voltaje que, en condiciones normales, limitan la extensión de la descarga (Armijo et al., 2000).

Cabe mencionar que una alteración en la transmisión sináptica inhibitoria GABAérgica o en la excitatoria glutamatérgica puede jugar un papel importante en el desencadenamiento de alguna forma de epilepsia por ser los neurotransmisores inhibitor y excitador (respectivamente) con mayor concentración en el SNC. En determinadas circunstancias, estas descargas se propagan y producen la supresión brusca de la conciencia o los sentidos y dan lugar a variadas manifestaciones motoras, sensoriales o conductuales (Cuellar et al., 2003; De Cabo et al., 2006).

Debido a la alta prevalencia de la enfermedad, el uso de modelos animales para el estudio de la epilepsia empleando ratas, permite al investigador entender los mecanismos que generan las crisis epilépticas, los que las detienen, los procesos de epileptogénesis, así como la identificación de posibles terapias farmacológicas; sin embargo, cada uno de estos abordajes experimentales presentan peculiaridades y también limitantes que deben ser consideradas. Dichos modelos se clasifican en base al tiempo que toma generar las crisis epilépticas, al agente causante de la actividad epiléptica e incluso dependiendo del tipo de crisis epiléptica generada (Tecuatpetla y Meraz, 2011).

3. MODELOS EXPERIMENTALES EN EPILEPSIA

La utilización de modelos animales para la investigación en el área de las neurociencias ha contribuido históricamente de manera fundamental en la comprensión de procesos patológicos y su tratamiento.

Gran parte del conocimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la epilepsia se han obtenido por medio de la experimentación en modelos animales, los cuales, además han sido útiles para probar la eficacia de fármacos antiepilépticos (Fernández-Guardiola et al., 1992; Akdogan y Yonguc, 2011). Estos modelos cuentan con determinadas características que tienen el propósito de determinar qué tipo de modelo podemos o debemos elegir para tratar con cada uno de los diferentes tipos de epilepsia (Akdogan y Yonguc 2011). Dicho lo anterior, los modelos experimentales en epilepsia pueden tener tres propósitos específicos:

1. El desarrollo de nuevos fármacos.
2. Explorar los diferentes mecanismos involucrados en la generación de las crisis.
3. Determinar las características de los modelos básicos para el desarrollo de nuevos modelos.

Así mismo, un modelo ideal, debe contar con las siguientes características: las convulsiones deben ser como las crisis recurrentes espontáneas, deben ser similares a las convulsiones en humanos, el patrón del EEG presente en las crisis debe ser similar al tipo de epilepsia, la frecuencia de las convulsiones deben ser suficientes para probar los efectos agudos y crónicos de las drogas (Akdogan y Yonguc, 2011).

3.1. Modelos en epilepsia para crisis generalizadas tónico-clónicas

3.1.1. Ácido kaínico

El ácido kaínico (AK) es un análogo del glutamato y agonista potente del receptor AMPA / kainato. La administración sistémica e intracerebral de AK induce inicialmente un patrón caracterizado de la actividad convulsiva que dura horas, seguido de una latencia en las crisis de semanas.

La inyección de AK provoca por un edema cerebral citotóxico, caracterizado por una inflamación masiva en las astrocitos perineuronales y perivasculares, lo que resulta en necrosis de la región afectada (Akdogan y Yonguc, 2011).

EL giro dentado es una de las áreas que se ve mayormente afectada en ratas, ya que al ser tratadas con antiepilépticos, los resultados son similares a los de los reportados para epilepsia del lóbulo temporal en el humano (Cody et al., 2009).

3.1.2. “Kindling”

El *Kindling* es un fenómeno por el cual se repite estimulación eléctrica en diversas partes del cerebro, para así tener una mayor excitabilidad eléctrica sobre el mismo. También puede ser entendido como una sensibilización de un grupo de neuronas sobre las cuales, repetidas señales eléctricas pueden operar a mediano y largo plazo de forma acumulativa y disparar una convulsión (Cody et al., 2009). Este modelo se ha convertido en uno de los más usados para modelar los cambios plásticos de largo plazo en la excitabilidad del cerebro, así como para participar en la evaluación de la memoria y el aprendizaje.

Se inicia generalmente por estimulación eléctrica de la amígdala. Después de unos días de la estimulación, una serie de descargas se convierten en crisis recurrentes, y se hacen cada vez más complejas. Este modelo animal es probablemente el más usado y el más útil para crisis generalizadas, siendo también el más frecuente para el estudio de los fármacos antiepilépticos (Akdogan y Yonguc, 2011). Por lo regular, las convulsiones en este modelo, se caracteriza por una serie de movimientos clónicos de la cara y de las extremidades, así como de un aturdimiento; se puede observar la extensión y flexión de las extremidades en el animal, siendo esta la fase tónica, seguida de una agitación, la fase clónica (Cody et al., 2009; Akdogan y Yonguc, 2011).

3.1.3. Pentilenetetrazol

El pentilenetetrazol (PTZ) es un fármaco analéptico y estimulante potente del SNC. En dosis elevadas provoca convulsiones generalizadas clínicamente parecidas a las que presentan los humanos y puede ser administrado por vía intramuscular e intravenosa para estimular la actividad cardiovascular, respiratoria y cerebral. En sus orígenes fue empleado para tratar las sobredosis de barbitúricos. También se lo solía emplear en las terapias convulsivas para tratar las esquizofrenias. El aspecto físico es el de una sustancia cristalina blanca, soluble en agua, de sabor amargo.

En la actualidad es uno de los fármacos más utilizados en los modelos experimentales en animales para epilepsia debido a sus efectos clínicos muy parecidos a los de la epilepsia en humanos y por su bajo costo (Cody et al., 2009).

4. MODELO DE PENTILENETETRAZOL

El pentilenetetrazol (metrazol o β -ciclopentametilentetrazol) se utiliza como agente convulsivante desde 1926. Es uno de los productos químicos más utilizados, también conocido como Metrazol o Cardiazol, con acciones convulsivas en ratas, gatos y primates. Inicialmente, el PTZ, produce sacudidas mioclónicas que pueden llegar a ser sostenidas (Cody et al., 2009).

Es un antagonista no competitivo de los receptores GABA_A. Se ha descrito que el PTZ ejerce un efecto inespecífico sobre el cerebro. Sin embargo hay datos en la literatura que sugieren la inducción de crisis actuando sobre la neocorteza. La mayoría de las evidencias indican que el PTZ interacciona con el sitio de unión a picrotoxina en el receptor GABA_A bloqueando el canal de Cl⁻ (Pitkänen et al., 2006). (**Fig. 1**). Aunque el efecto del PTZ en el cerebro es inespecífico, se sugiere que la expresión de las crisis inducidas por este fármaco este mediada por estructuras cerebrales como la neocorteza mientras que la extensión tónica se modula en regiones del diencefalo y el tallo cerebral, incluyendo la formación reticular, el bulbo raquídeo y la sustancia gris central (Ramos-Morales et al., 2012; Pereno y Beltramio, 2010).

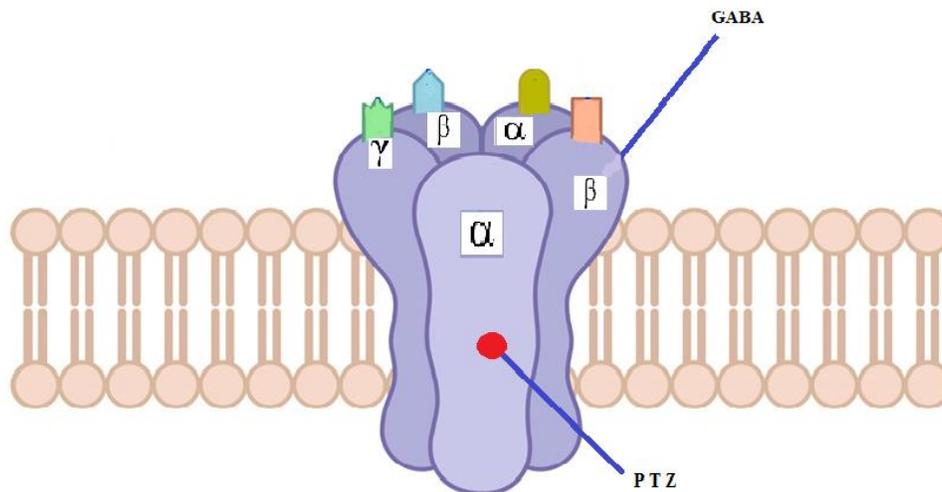


Fig. 1. Modelo propuesto del sitio de unión de PTZ en el receptor GABA_A (Modificado de Ramos-Morales et al., 2012).

4.1. Dosis y aplicación

El modelo de inducción química de convulsiones por PTZ es útil para evaluar las convulsiones tónico-clónicas, ya que son muy similares a las que se presentan en humanos y es utilizado en la evaluación de la actividad anticonvulsivante de nuevas moléculas debido a que se busca que dichos compuestos funcionen como antagonistas al PTZ (Pereno y Beltramio, 2010). La aplicación sistémica de dosis bajas de PTZ (20 mg/kg), producen crisis de ausencia, mientras que dosis mayores a 50 mg/kg producen crisis convulsivas del tipo tónico-clónicas generalizadas. La administración sistémica de dosis altas de PTZ produce un patrón típico convulsivo en ratas. Existen diversos reportes en donde las crisis convulsivas inducidas por PTZ son generadas por la administración crónica de dosis que van desde los 25 a 40 mg/kg o bien, mediante la administración de una dosis única de 70 a 120 mg/kg (Watanabe et al., 2013).

4.2. Características clínicas y conductuales presentadas después de la administración de PTZ

El patrón conductual consiste inicialmente en movimientos faciales, pilo-erección y cola erguida, seguida de espasmos musculares provenientes de la musculatura del cuello y tronco que se propagan a las extremidades (mioclonus).

Posteriormente el animal pierde la postura y se desencadena la fase clónica que se caracteriza por una serie de movimientos involuntarios bruscos seguidos de la crisis tónica que es una hiperextensión de las extremidades (Watanabe et al., 2013).

Por su bajo costo y fácil manejo, el empleo del modelo PTZ ha sido ampliamente usado en la investigación clínica y desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivantes. La principal limitación de este modelo es que no es utilizado para diferenciar la eficacia de los fármacos en crisis generalizadas y de ausencia cuando se toma como punto final las crisis tónicas (Watanabe et al., 2013).

Las crisis inducidas pueden ser evaluadas de manera conductual mediante escalas, siendo una de las más usadas la escala de Racine, la cual distingue principalmente 5 fases como grado de intensidad para las convulsiones en rata.

5. ESCALA RACINE

La evaluación de la intensidad de las crisis convulsivas inducidas bajo modelos experimentales se divide en cinco fases, definidas por Racine (1972), que abarcan desde movimientos oculares, hasta una crisis generalizada. Las fases 1 y 2 están relacionadas principalmente con la actividad facial y oral, incluyendo cierre y guiño de ojos, seguido de babeo. Como en una crisis focal, la actividad incrementa durante las estimulaciones y afecta otras estructuras en el hipocampo. Por su parte, en la fase 3 aparece el clonus, o sacudidas de las patas delanteras. En la fase 4 las crisis se hacen más generalizadas y se incrementa el clonus y la rata se levanta en dos patas. Por último en la fase 5 el animal se levanta en dos patas, seguidos de una caída. Las crisis son clónicas y tónico-clónicas involucrando las cuatro extremidades (Racine, 1972).

En la mayoría de los modelos experimentales químicos en epilepsia, la rata se estimula hasta que alcanza la fase 5 de crisis convulsivas. Estos modelos tienen varias ventajas para la estimulación, ya que permite la observación del desarrollo de la epileptogénesis crónica, el monitoreo del patrón de propagación de las crisis y la generalización de la misma y permite manipular fácilmente los periodos interictal, ictal y posictal (Lüttjohann et al., 2009).

Entre las desventajas se encuentra la labor intensiva que representan los experimentos químicos, dado que requieren estimulación espaciadas en tiempo, además, las crisis espontáneas no surgen a menos que se apliquen estimulaciones múltiples (Statler et al., 2009; Lüttjohann et al., 2009).

6. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Uno de los objetivos de los modelos experimentales de epilepsia en animales, es que contribuyen con el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos. Estas investigaciones, han sido exitosas ya que la mayoría de los fármacos obtenidos con estos modelos han resultado eficaces. Por otro lado, existe otro punto importante de recalcar, y es que en la mayoría de los modelos para generar crisis, los medicamentos que se utilizan durante la investigación se prueban después la administración de una sola dosis y el efecto del fármaco es determinado a partir de un periodo de tiempo fijo (por ejemplo, 30 min) hasta la siguiente administración del fármaco. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes con epilepsia radica en la administración crónica de anticonvulsivantes, lo que puede cambiar la eficacia del fármaco (Löscher, 2011).

Es por eso que aunado a los fármacos antiepilépticos clásicos como el valproato, la carbamazepina, la fenitoína y el clonazepam, en las últimas décadas, entre 1990 y 2011 se aprobaron quince nuevos fármacos antiepilépticos (FAE): eslicarbazepina acetato, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, la oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, rufinamida, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida. Estos medicamentos antiepilépticos (excepto el felbamato) ofrecen ventajas considerables en términos de farmacocinética, ya que mejora la tolerancia al medicamento (Löscher, 2011). Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de los FAE antiguos y nuevos, el 30% de los pacientes con epilepsia aún no son libres de crisis y por lo tanto, hay una necesidad sustancial a desarrollar nuevos antiepilépticos más eficaces y que controlen por completo las crisis (Bialer, 2012).

Los FAE se pueden dividir en dos categorías: a) los de estructuras químicas completamente nuevas, y b) los derivados de los antiepilépticos existentes que pueden ser considerados como de segunda generación o compuestos de seguimiento de los FAE establecidos, tales como: eslicarbazepina acetato (un derivado de la oxcarbazepina.). Mientras tanto, los nuevos FAE con una nueva estructura química se desarrollaron empíricamente y su propósito era ampliar la actividad del SNC o mejorar la eficacia, seguridad y / o tolerabilidad (Bialer, 2012).

6.1. Valproato

Los orígenes del valproato se ubican alrededor de 1881, cuando Burton lo sintetizó por primera vez. En ese entonces no se conocía su efectividad como antiepiléptico y solo se empleaba como solvente orgánico. Desde hace más de 40 años comenzó a utilizarse como tratamiento de la epilepsia y en la actualidad se usa en más de 100 países. Desde su introducción se estableció como uno de los mejores antiepilépticos de amplio espectro para los diferentes tipos de epilepsia (Suástegui, 2012).

El valproato es un antiepiléptico clásico de la segunda generación y se caracteriza por poseer un amplio espectro de actividad frente a las convulsiones tanto generalizadas como parciales. Sus efectos contra las crisis de ausencia, mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas fueron reconocidos en 1970, constituyendo uno de los grandes avances de la historia reciente en la terapéutica antiepiléptica. (Bennett et al., 2000; Gerstner et al., 2008).

6.1.1. Mecanismo de acción

MacDonald y Bergey (1979) (Chateauvieux et al., 2010) fueron los primeros en describir el efecto postsináptico del valproato el cual, potenciaba neuronalmente la respuesta del ácido gamma-aminobutírico (GABA), siendo esto descartado posteriormente. También se sugirió que el valproato atenuaba al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Hoy se sabe que el valproato incrementa la síntesis y liberación de GABA potenciando la transmisión GABAérgica en zonas neuronales específicas. Además de activar los receptores de NMDA, atenúa la excitabilidad neuronal (Pascual-Gómez, 2009). Otro efecto del valproato en el SNC es a nivel del potencial de excitabilidad de las membranas ya que bloquea los canales de sodio. Existe poca información acerca de su acción en la modulación de la transmisión de dopamina y serotonina (Chateauvieux et al., 2010).

6.1.2. Farmacocinética

La administración del valproato por vía oral permite la disociación de la misma en el tracto digestivo, con la consecuente liberación de ácido valproico en el estómago. El pico de concentración plasmático ocurre a las 2-3 horas (jarabe, cápsulas y tabletas), a las 3-5 horas (tabletas con capa entérica) y a las 5-10 horas (preparación de liberación prolongada) (Chateauvieux et al., 2010).

Cuando se utiliza valproato vía oral en conjunto con los alimentos se retrasa la absorción en horas. Una vez en el plasma, el valproato se une a proteínas, especialmente a la albumina en más de 90%. Existen estudios acerca de la cinética del valproato en la barrera hematoencefálica, lo cual indica que es hidrofílico y pasa fácilmente a través de esta, por difusión pasiva y por medio de transportadores facilitados. La entrada al cerebro se realiza mediante el intercambio aniónico en el endotelio capilar (Gerstner, 2008) y su vida media es de 9 a 18 horas, aunque se puede reducir de 5-12 horas en pacientes con ingesta de otros medicamentos inductores (Chateauvieux et al., 2010). Finalmente, la eliminación ocurre de forma lenta en recién nacidos y es más acelerada en los niños en comparación con los adultos, y solo una pequeña porción se excreta sin cambios por la orina (Suástegui, 2012).

6.1.3. Farmacodinamia. Indicación terapéutica y dosis

El valproato está indicado como monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas y crisis generalizadas que se presentan ya sea de forma aislada o en asociación con otro tipo de crisis convulsivas. También está indicado como terapia única y adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas (Chateauvieux et al., 2010).

El valproato no se ha estudiado de forma sistemática como terapia inicial, por lo que los pacientes deberán iniciar la terapia en un rango de 10 a 15 mg/kg diarios. La dosificación deberá incrementarse de 5 a 10mg/kg semanales para lograr una óptima respuesta clínica. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra con dosis diarias inferiores de 60 mg/kg. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si se encuentran o no dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). De igual forma, no se pueden hacer recomendaciones relacionadas con la seguridad de valproato al utilizarse en dosis superiores de 60 mg/kg diarios (Gerstner, 2008).

6.1.4. Efectos adversos

En caso de que la monoterapia con valproato no sea suficiente, se recomienda agregar un segundo FAE en base a una politerapia racional, asociándolo con: lamotrigina, topiramato, levetiracetam, carbamazepina e incluso con oxcarbazepina. Hay que evitar la interacción desfavorable farmacodinámica entre el valproato y los barbitúricos, ya que su asociación puede condicionar somnolencia excesiva (Marson et al., 2007).

En general es un medicamento bien tolerado, la mayoría de sus efectos adversos son de leve a moderada intensidad y es raro que genere reacciones de hipersensibilidad (Marson et al., 2007; Gerstner, 2008). Existen algunos estudios que lo sobreponen a otros tipos de FAE, por su menor tasa de efectos adversos neurológicos y dermatológicos. Entre las desventajas se encuentra su poder teratogénico y hepatotoxicidad. Esta última es más frecuente en los niños menores de tres años en politerapia, en general con retraso mental y otros trastornos metabólicos coexistentes (Marson et al., 2007). Sus efectos colaterales más comunes son el temblor, aumento de peso y pérdida de cabello. Puede provocar hiperinsulinismo, lo que conduce a aumento del apetito y ganancia de peso (Pascual-Gómez, 2009).

Sin embargo, cabe destacar que debido a que el presente trabajo fue realizado utilizando el valproato en un modelo animal en ratas, es importante describir las características de los principales efectos que produce éste fármaco sobre su organismo y así saberlos identificar de manera independiente al efecto convulsivante del PTZ.

6.1.5. Uso del valproato en modelos animales

La potencia antiepiléptica del valproato sobre las crisis convulsivas provocadas por *Kindling* y PTZ en ratas y ratones se encuentra dentro del rango de efectividad clínica respecto de otros antiepilépticos. Se sabe que a dosis de 100 a 200 mg/kg administradas por vía i.p. el valproato aumenta el número de respuestas condicionadas de evitación, indicando que las ratas adquieren un estado de pasividad evitando estímulos aversivos. Otra investigación no pudo demostrar actividad tranquilizante en ratas, ratones y peces ya que a una dosis de 500 mg/kg i.p. el valproato inhibió las respuestas condicionadas (Shenoy et al., 1982; Venegas et al., 2008). Por otro lado, al estudiar los efectos del valproato sobre el funcionamiento neurológico en ratas, la administración de 400 mg/kg por vía i.p. interfirió con la coordinación de los miembros posteriores en la ejecución de actividades motoras aprendidas, como el acicalarse o caminar (Venegas et al., 2008). El valproato no afecta, o lo hace en forma mínima, al sistema nervioso autónomo (SNA). La respiración y la temperatura corporal no se ven marcadamente afectadas. El valproato no ejerce efectos significativos cardiovasculares, renales o sobre el músculo liso, ni tampoco posee actividad antiinflamatoria, analgésica o antihistamínica. También se ha determinado la toxicidad aguda del valproato en ratones, hámster, ratas, cobayos, conejos, gatos y perros (Shenoy et al., 1982).

La dosis letal (DL50) oral parece ser similar en los animales adultos de todas las especies estudiadas y normalmente osciló entre los 1000 y 2000 mg/kg. Se realizaron estudios de toxicidad subaguda oral de 1 y 3 meses de duración en ratas y de 3 meses de duración en perros. En todos ellos, los efectos tóxicos asociados con la dosis incluyeron depresión del SNC, menor consumo de alimentos, crecimiento disminuido y muertes. Los cambios patológicos observados en todos los estudios fueron atrofia testicular y depleción de linfocitos del tejido linfoide a dosis mayores a 400 mg/kg en ratas. También presentaron leucopenia y pesos tímicos disminuidos dosis-dependientes. La dosis "sin efecto tóxico" del Valproato en ambos estudios fue de 270 mg/kg/día (Shenoy et al., 1982). Se llevaron a cabo estudios de toxicidad crónica de 6 y 18 meses de duración en ratas. En los estudios a 6 meses, no se observaron signos de toxicidad con dosis de hasta 393 mg/kg/día por vía oral en machos y de hasta 480 mg/kg/día en hembras. Los únicos signos de toxicidad observados en el estudio de 18 meses fueron disminución en el crecimiento y en el consumo de alimentos de aproximadamente 10 a 15% en los machos que recibieron 357 mg/kg/día y en las hembras que recibieron 460 mg/kg/día. La dosis "sin efecto tóxico" del valproato en los estudios de 18 meses fue de 175 mg/kg/día en machos y de 234 mg/kg/día en hembras (Shenoy et al., 1982). En los estudios de irritación gastrointestinal aguda en ratas, las dosis de 651 a 1000 mg/kg/día de valproato sin diluir, administrado por gavage, produjo ulceración. Dosis de 403 y 750 mg/kg de una solución acuosa de valproato no fueron ulcerógenas (Shenoy et al., 1982; Venegas et al., 2008).

La importancia de los modelos experimentales en epilepsia radica principalmente en su aporte para conocer la fisiopatología de las crisis y lograr identificar posibles fármacos antiepilépticos, pero también cabe destacar el impacto que tienen las convulsiones sobre los patrones de sueño tanto en el humano como en animales y como es que ayudan los modelos animales a poder identificar cómo se alteran dichos patrones. A continuación se describirán las características del ciclo vigilia-sueño en el humano, para posteriormente describir las características de los estados de vigilancia en la rata.

7. CICLO VIGILIA-SUEÑO EN HUMANOS

El sueño, es un estado fisiológico complejo y cíclico que ocupa un equivalente a un tercio de la duración de la vida humana. Aunque por lo general es visto como una condición pasiva, el sueño es en realidad un proceso altamente dinámico y activo (Kotagal y Yardi, 2008).

Desde que Aserinsky y Kleitmann (1953), reconocieron los movimientos oculares rápidos durante el sueño, este se ha dividido en dos fases distintas: sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR) y con movimientos oculares rápidos (MOR) (Kotagal y Yardi, 2008).

Al igual que el ciclo vigilia-sueño, las fases de sueño NMOR y MOR también oscilan cíclicamente con periodicidad ultradiana (inferior a las 24 horas). En adultos humanos jóvenes, el 75% de la noche se compone de sueño NMOR y un 25% de sueño MOR. Con la edad se modifican los patrones de sueño: disminuye marcadamente el sueño de ondas lentas (N3), aumentan los despertares nocturnos y las siestas diurnas, y se instaura un patrón de fase de sueño avanzada (Dinner, 2002; Fuller et al., 2006).

De igual forma, el ciclo vigilia-sueño está controlado y regulado por señales tanto ambientales como endógenas, lo cual puede desencadenar cambios fisiológicos y metabólicos que generan distintos comportamientos eléctricos que caracterizan a las diferentes etapas que conforman el ciclo. La vigilia y el sueño oscilan de forma cíclica cada 24 horas aproximadamente (ritmo circadiano).

Los sistemas neuronales que controlan la alternancia cíclica de la vigilia y el sueño están contenidos en la formación reticular del tronco del encéfalo (TE), hipotálamo y cerebro basal, con núcleos de relevo en el tálamo y con la corteza como órgano diana (Dinner, 2002; Fuller et al., 2006).

A continuación se describirán brevemente las características conductuales, electroencefalográficas y neurofisiológicas de las fases de vigilia, sueño NoMOR y sueño MOR.

7.1. Vigilia

La vigilia se caracteriza de manera conductual por la interacción constante de los animales con el medio, la presencia de movimientos musculares, una elevada respuesta a los estímulos sensoriales, ojos abiertos con movimientos oculares de forma activa y alta actividad fisiológica: el rango metabólico, la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria (Alvarado, 1997).

Durante la etapa calificada como vigilia pasiva, el individuo se encuentra en un nivel intermedio de alerta, a partir del cual puede oscilar hacia un estado de vigilia activa y alcanzar niveles máximos de alerta o puede pasar a la somnolencia, adentrándose al sueño profundo conforme transcurre el tiempo (Hobson, 1999). La actividad cerebral durante la vigilia en humanos se caracteriza por presentar ritmo alfa (ondas con una frecuencia de 8 -13 HZ) entremezclado con ondas beta de baja amplitud y de frecuencia irregular (14 a 35 Hz) (Ayala-Guerrero et al., 2014).

En la regulación de la vigilia participa la formación reticular que ocupa el núcleo central del tronco del encéfalo, recibe axones colaterales de las vías ascendentes sensoriales. Estas aferencias son las que normalmente producen arousal (Carlson, 2001).

La vigilia es mantenida por el sistema de alerta o arousal, que tiene su origen en distintos núcleos de la formación reticular: locus coeruleus (LC), que contiene neuronas noradrenérgicas; núcleo pedunculopontino (NPP) y tegmento pontino laterodorsal (TPLD), que contienen sobre todo neuronas colinérgicas; y núcleos del rafe (NR), que contienen neuronas serotoninérgicas. Estos núcleos mantienen una actividad tónica en vigilia, reforzada por las aferencias sensitivas. Este sistema tiene dos circuitos (García y Corona, 2008) (**Fig. 2**):

- Uno de los circuitos se origina en los núcleos colinérgicos (NPP y TPLD) y se dirige hacia distintos núcleos talámicos inespecíficos, de donde parte el sistema de proyección difusa talamocortical, que transmite toda la información sensorial hacia la corteza.
- El otro se origina en los núcleos catecolaminérgicos (LC) y serotoninérgicos (NR), continúa por la sustancia gris periacueductal (SGPA) y atraviesa el hipotálamo lateral (García y Corona, 2008). En este punto se unen también proyecciones histaminérgicas procedentes del hipotálamo posterior (núcleos tuberomamilares) y las propias proyecciones que se originan en las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral, para con el circuito anterior, proyectar hacia la corteza de la totalidad de los hemisferios cerebrales.

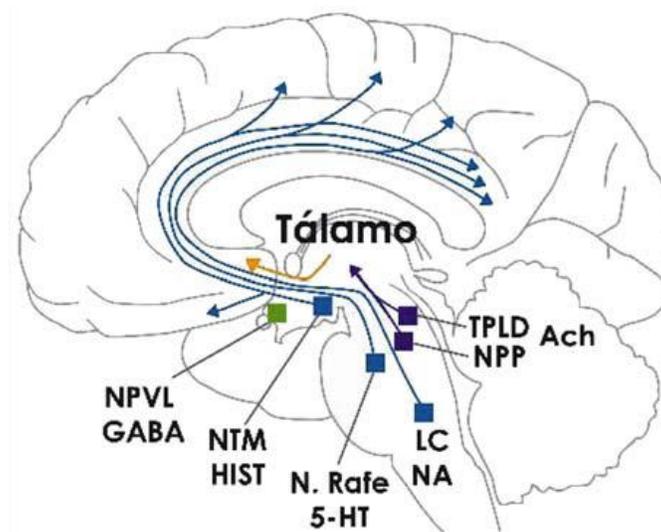


Fig. 2. Sistemas neuronales de mantenimiento de la vigilia (Modificado de Caminero-Rodríguez y Pareja, 2008)

Durante la transición de la vigilia al sueño NMOR, disminuye la actividad en la mayoría de las neuronas del neuroeje, es decir, bajo la influencia de señales homeostáticas y circadianas procedentes del hipotálamo, cesa la actividad en las proyecciones difusas tálamo-corticales hacia la corteza procedente de los núcleos intralaminares talámicos. Finalmente el sueño resulta de la inhibición de las células hipotalámicas histaminérgicas, de la disminución de la actividad tálamo-cortical y de la activación del hipotálamo anterior (García y Corona, 2008).

7.2. Sueño No MOR

El sueño sin movimientos oculares (NMOR) se subdivide en 3 etapas: Fase 1 (N1), Fase 2 (N2) y Fase 3 (N3), esta última también conocida como sueño delta. Normalmente, estas fases se suceden ordenadamente constituyendo ciclos de sueño que se presentan de 3 a 6 veces en el transcurso de la noche (Pereira et al., 2012, Ayala-Guerrero et al., 2014).

Se caracteriza principalmente por la aparición de ondas lentas muy amplias que reflejan oscilaciones sincronizadas en la actividad del circuito tálamo-cortical y baja actividad muscular, esto denota que el sujeto está en reposo y con los ojos cerrados (Carlson, 2006; Fuller et al., 2006).

Durante la N1 la consciencia 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 (Kandel et al., 2001; Carlson, 2001; Fuller et al., 2006). La N2 se caracteriza por la pérdida completa de la consciencia y la aparición de complejos K que son ráfagas de ondas y otras llamadas husos de sueño de 7-14 Hz denominados así por su forma parecida a un huso (Kandel et al., 2001; Carlson, 2001). Estos husos son producidos por potenciales sinápticos sincronizados en neuronas corticales. Estos potenciales sinápticos sincronizados se generan por la activación rítmica de neuronas talámicas de relevo que se proyectan hacia la corteza. La activación rítmica de las neuronas de relevo es el resultado de la acción de neuronas inhibitorias GABAérgicas en el núcleo reticular talámico (Kandel et al., 2001).

Durante la N3 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 (Kandel et al., 2001; Carlson, 2001). La N3 es una de las más estudiadas por estar asociada a funciones esenciales en la recuperación física, modulación, integración y transmisión de información (Dinner, 2002).

7.3. Sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR)

El sueño MOR o de movimientos oculares rápidos, también llamado sueño paradójico 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) (Carlson, 2006; Kandel et al., 2001).

La actividad eléctrica disminuye y aumenta su frecuencia. Es posible que durante esta fase se observen ráfagas intermitentes conocidas como diente de sierra, las cuales pueden coincidir con las descargas de los movimientos oculares rápidos. De igual forma, durante esta fase la respiración se torna rápida e irregular, se acelera el ritmo cardíaco y tanto el flujo sanguíneo como el metabolismo cerebral aumentan. La actividad muscular disminuye hasta casi presentarse una atonía total, presentándose únicamente automatismos motores generalizados. La duración promedio de esta fase de sueño es de aproximadamente 15 minutos; sin embargo, ésta varía en el transcurso de la noche (Ayala-Guerrero et al., 2014). Durante el sueño MOR, la excitabilidad cerebral es tan alta como en vigilia: las neuronas colinérgicas del tronco encefálico tuberopontilaterodorsal (TPLD), así como las talamocorticales y corticofugales, están muy activas. Sin embargo, la actividad de las neuronas noradrenérgicas (LC y otros), serotoninérgicas (NR) y el circuito hipotalámico del sistema talamocortical se inactivan, a diferencia de lo que ocurre en vigilia (García y Corona, 2008).

8. FISIOLÓGÍA Y CONDUCTA DE LOS ESTADOS DE VIGILIA Y SUEÑO EN LA RATA

Para el desarrollo de la presente tesis se utilizaron ratas de la cepa Wistar, por lo que a continuación se describirán las características del ciclo vigilia-sueño en esta especie.

8.1. Vigilia

Las características conductuales de la rata se denotan por la presencia de actividades como comer, acicalarse, caminar, beber agua o explorar el ambiente, representado por un alto tono muscular, en el electromiograma (EMG). Existen movimientos oculares registrados en el electro oculograma (EOG) y se mantienen alerta para una relación directa con su medio (Timo-Iaria et al., 1970).

La actividad cerebral muestra una desincronización, ya que las ondas presentan una frecuencia de 30 a 40 Hz por segundo y cerca de 30 micro volts (mV) de amplitud (Timo-Iaria et al., 1970).

Este ritmo puede interrumpirse por estímulos auditivos y esta generado por la actividad corteza cerebral-tálamo. (Montes-Rodríguez et al., 2006) (**Fig. 3**).

8.2. Sueño de Ondas Lentas (SOL)

Se caracteriza principalmente por presentar síntomas de adormecimiento o somnolencia, es decir, las ratas se muestran quietas, con los ojos cerrados y con bajo tono muscular.

Electroencefalográficamente aparecen ondas lentas irregulares seguidas de complejos K y husos de sueño con una frecuencia de 6 a 12 ciclos por segundo y una amplitud que varía de 50 a 300 mV (Urbain et al., 2006). Progresivamente, las ondas se vuelven más regulares y representan el patrón principal de este estado de sueño.

8.3. Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR)

Durante esta fase del sueño, aparecen ondas rápidas, con una frecuencia de 20 ciclos por segundo y con mayor amplitud que las que se presentan durante el estado de vigilia (Urbain et al., 2006). Se presenta también actividad theta hipocámpica asociada a los movimientos, con una frecuencia de 5 a 8 ciclos por segundo y una amplitud de 30 a 50 uM (Timo-Iaria et al., 1970). Conductualmente, el sueño ocurre de manera espontánea. Las ratas adoptan una posición de ovillo causada por la ventroflexión de la cabeza y el tronco. Existe también atonía muscular, movimientos oculares rápidos y movimiento de vibras y faciales (Montes-Rodríguez et al., 2006).

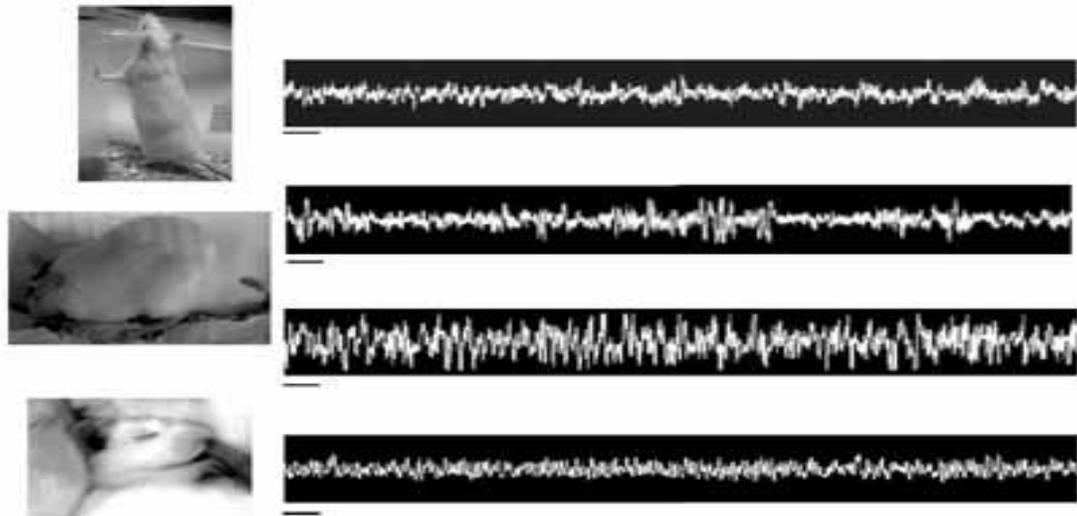


Fig. 3. Actividad eléctrica cerebral anterior (corteza frontal) de la rata a través de las fases del ciclo sueño-vigilia. En la primera imagen, el estado de vigilancia. En la segunda el SOL: sueño de ondas lentas; finalmente MOR: sueño de movimientos oculares rápidos (Montes-Rodríguez et al, 2006)

9. SUEÑO Y EPILEPSIA

Desde que se descubrió el EEG en 1929, se ha convertido en la herramienta primera elección para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia (Pastor et al., 2006). Sin embargo, el avance en el conocimiento de la biología molecular, la genética y la neurofisiología clínica, han permitido reconocer que el ciclo circadiano del sueño-vigilia y un grupo de epilepsias o síndromes epilépticos comparten estructuras anatómicas y mecanismos fisiológicos muy parecidos (Suástegui, 2012).

El estado epiléptico crónico es definido como una alteración permanente en la excitabilidad neuronal que resulta en crisis espontáneas, las cuales pueden bloquear o alterar ritmos circadianos, ya que el daño en las vías que conectan el “reloj” circadiano puede resultar en anomalías manifestadas en la atenuación de las crisis. Existe una relación muy estrecha entre el sueño y la epilepsia.

Durante determinadas fases del sueño la excitabilidad de la actividad del cerebro incrementa, lo que puede favorecer a provocar convulsiones, las cuales se distribuyen temporalmente de acuerdo al ciclo vigilia-sueño (Yu-Dan et al., 2013; D Valente y Pentagna, 2014).

En algunos pacientes las convulsiones se presentan exclusivamente durante la noche induciendo despertares, fragmentación del sueño e insomnio (D Valente y Pentagna, 2014), además de fatiga diurna, problemas de concentración mental (Jain y Glauser, 2014), somnolencia excesiva, ansiedad acerca del sueño, desordenes en la respiración, pobre calidad del sueño caracterizada por una reducción del sueño MOR inducido por las crisis, hay inestabilidad y un aumento del sueño No MOR superficial, así como disminución del tiempo total de las fases 3 (Matos et al., 2010; García-Morales et al., 2014).

Existen diferentes hipótesis que intentan explicar por qué cierto tipo de crisis epilépticas son facilitadas de modo preferente durante el sueño. Una de estas sugiere que durante la fase de sueño lento (NMOR) es más fácil que ocurra una descarga importante de una masa de neuronas, que pueden iniciar y mantener una crisis epiléptica. Esta sincronización neuronal durante el sueño NMOR confirman su efecto facilitador para activar el foco epileptógeno, observándose que tienen mayor prevalencia durante las fases N1 y N2 (Matos et al., 2010; Suástegui, 2012).

Por otra parte, 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, un cambio en la fase de sueño o en su defecto, que la latencia al sueño MOR se prolongue (Viteri, 2007).

Aunque también producen reducción de la fase MOR sin que ésta presente un aumento fisiológico de esta o rebote compensatorio, se sabe que la fase de sueño MOR ejerce un efecto inhibitorio en las crisis, ya que estas ocurren con menos frecuencia en esta etapa y de manera recíproca, las crisis epilépticas producen un decremento en la fase MOR que persiste hasta un mes posterior a ocurrida la última crisis epiléptica, lo cual contribuye a que el organismo se haga vulnerable ante la aparición de nuevas crisis (Viteri, 2007; Rocamora et al., 2013). La eficiencia del sueño en los sujetos sanos, se sitúa por arriba del 90%, sin embargo en pacientes con epilepsia, esta cifra se reduce significativamente debido a la fragmentación del sueño ocasionada por la presencia de los ataques epilépticos o por el uso de los fármacos utilizados para su control (Rocamora et al., 2013).

9.1. Efecto de los FAE sobre las alteraciones del sueño durante la epilepsia

Existen diversos mecanismos que favorecen la aparición de alteraciones en la arquitectura del sueño en los pacientes con epilepsia como pueden ser el efecto directo de crisis nocturnas, de la epilepsia por sí sola (independiente al tiempo de presentación de los eventos clínicos) o debido a la acción de los fármacos antiepilépticos, lo que puede llevarlos a presentar disminución del tiempo total de sueño, aumento de la duración en el número de despertares, del sueño superficial así como una significativa reducción del sueño MOR. Sin embargo, los pacientes con crisis nocturnas frecuentes tienen una repercusión mayor, la cual incluye una disminución de la proporción de sueño MOR. Puesto que estos cambios en la arquitectura del sueño pueden aparecer también en pacientes sin terapia farmacológica, se estima que son secundarios a la epilepsia por sí sola (Suástegui, 2012; Santín, 2013).

No obstante, algunos fármacos antiepilépticos pueden contribuir a distorsionar la arquitectura de sueño, sin embargo los efectos descritos para los distintos antiepilépticos no son concordantes según lo descrito por distintos autores. La lamotrigina puede producir insomnio de magnitud clínicamente relevante que lleve a la suspensión de la dosis. La fenitoína se asocia a disminución de la eficiencia, latencia y aumento del sueño superficial (N1 y N2), sin afectar significativamente otras fases. La carbamazepina en cambio mejora la eficiencia de sueño, disminuye su fragmentación y aumenta el sueño delta (N3), pero disminuye la densidad de los elementos fásicos del MOR. El fenobarbital usado crónicamente acorta la latencia de sueño, aumenta las etapas profundas del sueño NoMOR y disminuye el MOR. Finalmente, el ácido valproico genera aparentemente menos alteraciones del sueño (Santín, 2013).

10. JUSTIFICACIÓN

Los modelos experimentales de epilepsia realizados con animales, permiten identificar las características de cada uno de los tipos de epilepsia, y a su vez el descubrimiento de nuevos fármacos antiepilépticos. De igual forma, sabemos que la epilepsia es una condición neurológica que altera la arquitectura normal del sueño, y viceversa, el sueño funge como modulador de fenómenos epilépticos. Este trabajo, tiene como finalidad determinar qué efecto tiene el valproato sobre las características de los diferentes estados de vigilancia de la rata (vigilia, sueño lento y MOR) alterados por crisis epilépticas inducidas por PTZ.

11. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Qué efecto ejerce el valproato sobre los patrones de sueño alterados por epilepsia inducida con PTZ?

12. OBJETIVOS

12.1. Objetivo general

Determinar los efectos sobre los patrones de la arquitectura del sueño en ratas con crisis generalizadas tónico clónicas inducidas por PTZ y tratadas con valproato.

12.2. Objetivo específico

Analizar el efecto del valproato sobre la arquitectura del sueño en ratas con crisis generalizadas inducidas con PTZ.

13. HIPÓTESIS

La administración del valproato ejercerá un efecto amortiguador sobre las crisis inducidas con pentilenetetrazol y a su vez actuará como protector de los patrones de sueño ante la desorganización provocada por la administración del fármaco convulsivante.

14. MATERIAL Y MÉTODO

14.1. Animales

Se utilizaron 10 ratas macho adultas de la cepa Wistar, con un peso que osciló entre 350 a 500 gr. a las cuales se les implantaron electrodos de acero inoxidable de 5mm de longitud para el registro crónico. Los animales se colocaron en una cámara sonoamortiguada con un régimen de luz-oscuridad de 12/12 horas, la cámara permaneció encendida de las 8hrs a las 20hrs. La temperatura fue registrada entre los 21 y 25 grados centígrados. El agua y el alimento estuvieron disponibles las 24 horas.

14.2. Cirugía

La implantación de electrodos se realizó bajo anestesia general con Pentobarbital de sodio (50mg/kg i.p.). Se colocaron un par de electrodos sobre la región cortical de los lóbulos frontales a 3.0mm de Bregma y otro par sobre los lóbulos occipitales a 5.0mm de Bregma, con 3.0mm de profundidad a fin de obtener el registro eléctrico de la actividad cerebral (EEG).

Además se colocó un electrodo en el hueso superior de una de las orbitas oculares, igualmente a 3mm de profundidad para la obtención del electro-oculograma (EOG) (**Fig.4**) y un par de electrodos de alambre de cobre en los músculos dorsales del cuello para el registro de la actividad muscular (EMG).

Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura (**Fig. 5**), a través de alambres aislados eléctricamente de 10 mm de longitud, el conector se fijó al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico (**Fig. 6**). El periodo de recuperación de la intervención quirúrgica fue de una semana.

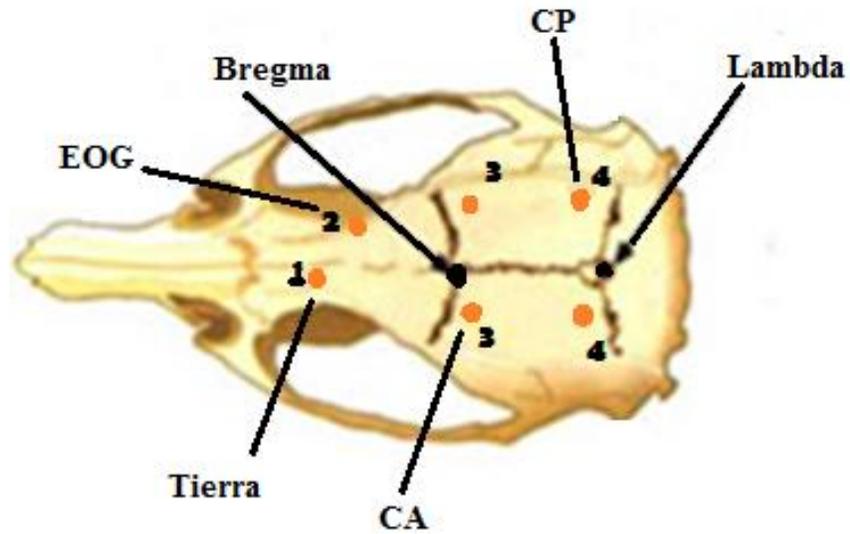


Fig. 4. Cráneo de rata en el cual se puede observar el sitio de colocación de los electrodos. El número 1 se colocó como tierra. El 2 corresponde al electrodo que se colocó para el registro de electro oculograma (EOG). El número 3 a la corteza anterior (CA) y el número 4 a la corteza posterior (CP) cada uno para el registro de la actividad eléctrica cerebral o electroencefalograma.

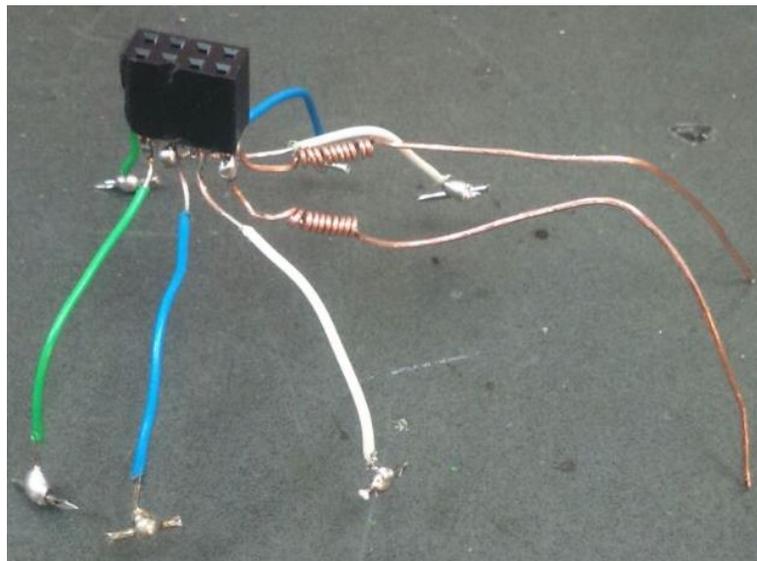


Fig. 5. Conector miniatura en el cual los electrodos fueron soldados a través de alambres aislados eléctricamente de 10mm de longitud

14.3. Registros electroencefalográficos

La actividad electroencefalográfica se registró durante 10 horas continuas (de las 10:00 am a las 20:00 pm) por medio de un polígrafo marca Grass modelo 7 donde el papel corrió a una velocidad de 2.5 mm por segundo. Para realizar los registros de la actividad electroencefalográfica el filtro de baja frecuencia se estableció en 1 Hz y el de alta frecuencia en 0.1 kHz.

14.4. Procedimientos.

A los 10 sujetos se les realizó un registro electroencefalográfico de 10 horas de duración durante el primer día, con el fin de observar la conducta y los patrones de sueño.

Al día siguiente se llevó a cabo un pretratamiento farmacológico agudo, para el cual se administró por vía oral el antiepiléptico valproato (60mg/kg) dosis máxima que se utiliza en la práctica clínica en humanos adultos. Dos horas después de la administración del valproato, se administró por vía subcutánea el PTZ (50mg/kg) como inductor de crisis generalizadas tónico-clónicas y se llevó a cabo el segundo registro con 10 horas de duración. Al tercer día se tomó un último registro, igualmente de 10 horas de duración, esto con el fin de ver las modificaciones mostradas en los estados de vigilancia para cada uno de los sujetos después de la administración de los fármacos y compararlos con los datos obtenidos durante el primer día de registro el cual funge como línea base para todos los sujetos. Además de la obtención de los registros electroencefalográficos, simultáneamente se hicieron observaciones directas del comportamiento de los animales, las cuales se anotaron sobre el papel del registro facilitando la identificación de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño.

De la misma forma, el registro conductual ayudó a evaluar las características de las crisis presentadas durante el segundo día de registro, ya que dichas características fueron analizadas mediante la escala de Racine, la cual evalúa la intensidad de las crisis provocadas por el PTZ, en un rango de 1 a 5. Finalmente los registros se analizaron visualmente, a fin de identificar y cuantificar cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño.



Fig. 6. Rata implantada. El conector miniatura fue fijado al hueso del cráneo por medio de acrílico dental.

14.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 22. Para verificar la normalidad de los datos se realizó la prueba Shapiro-Wilk la cual indicó que no había normalidad para todos los casos. Debido a ello y al tamaño de la muestra se optó por realizar análisis no paramétricos.

Se realizó un análisis no paramétrico de medidas repetidas, ya que las ratas manipuladas farmacológicamente sirvieron como su propia línea base tanto pre como post tratamiento. Se utilizó la prueba de Friedman y se estableció el nivel de significancia en 0.05 para evaluar:

- Si cada estado de vigilancia (vigilia, sueño lento, sueño MOR) evaluado de forma independiente era diferente dependiendo el día de registro.
- Si por cada día de registro el ciclo de vigilia-sueño era diferente.

En los casos que mostraron diferencias significativas en la prueba de Friedman se analizaron los efectos principales por medio de la prueba de Wilcoxon para cada una de las variables entre los diferentes días de registro (D1-D2, D1-D3, D2-D3) así como los efectos principales entre los diferentes estados de vigilancia (Vigilia – Sueño lento, Vigilia – MOR, MOR – Sueño lento). Para el cálculo de los efectos principales se realizaron comparaciones múltiples por lo tanto se tuvo que usar el método de corrección de Bonferroni al usar el cociente entre el nivel de significancia 0.05 y el número de comparaciones realizadas. De igual forma, se utilizó la prueba de Wilcoxon para analizar el número de despertares (Sueño lento a Vigilia, Mor a Vigilia y Totales) así como para la eficiencia de sueño para cada uno de los días de registro. Se consideró un nivel de significancia de 0.05 para ambos casos.

15. RESULTADOS

15.1. Día 1. Basal

Durante el primer día, todos los animales presentaron las características de alimentación, aseo, exploración por su caja, caminar y consumo de agua. De igual forma la actividad cerebral para la vigilia se caracterizó por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, el oculograma (EOG) registró una gran cantidad de movimientos oculares y el electromiograma (EMG) mostró actividad intensa (**Fig. 7**), el tiempo total de esta fase en el primer día fue de 324 minutos (EEM=24).

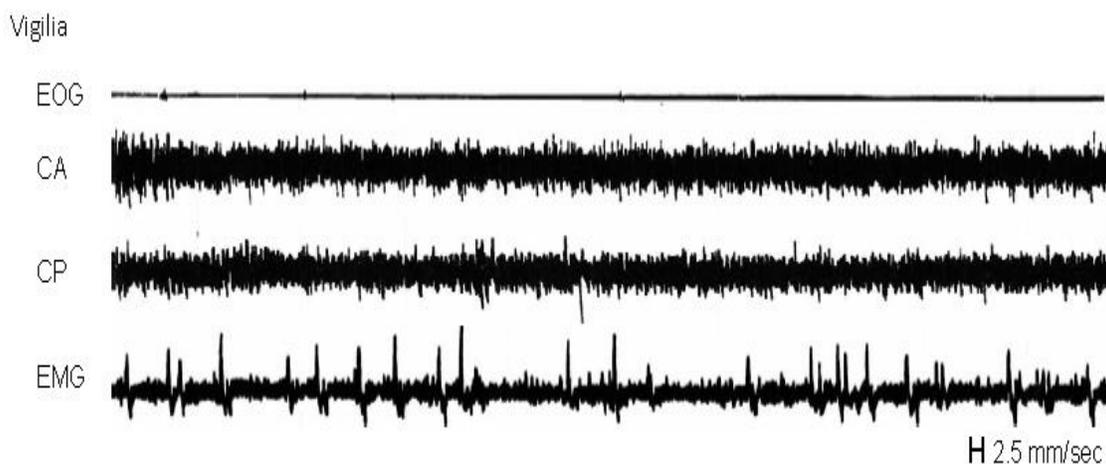


Fig. 7. Registro poligráfico representativo de la vigilia. EOG, Electro-oculograma; CA, corteza anterior; CP corteza posterior; EMG, electromiograma.

Durante la fase de SOL las ratas se mostraron recostadas sobre su vientre y con los ojos cerrados. No mostraban movimiento alguno y la actividad cerebral se lentificó y aumentó de amplitud notoriamente, mientras que la actividad muscular se redujo de manera considerable al igual que los potenciales generados por los movimientos oculares, los cuales desaparecieron (**Fig. 8**), el tiempo total de esta fase durante el primer día fue de 222 minutos (EEM= 22) y su latencia de inicio fue de 102 minutos (EEM= 15.6).

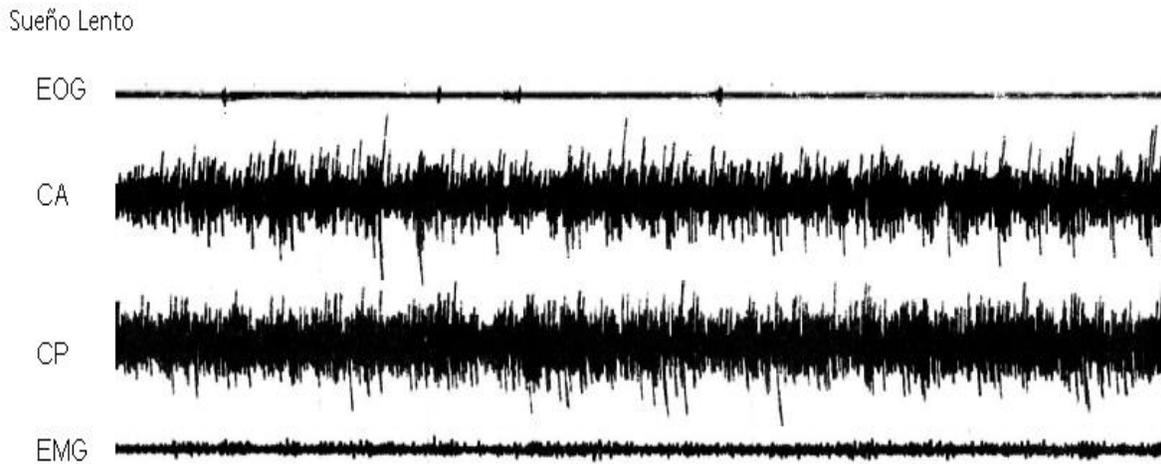


Fig. 8. Registro poligráfico representativo del sueño lento (SOL). EOG, electro-oculograma; CA, corteza anterior; CP corteza posterior; EMG, electromiograma.

Durante la fase de sueño MOR las ratas adoptaron la posición de ovillo, permaneciendo con los ojos cerrados al igual que en el sueño lento. Mostraron movimientos leves de las extremidades y vibrisas. La actividad cerebral es similar a la de vigilia, con un voltaje bajo y de una alta frecuencia. Por su parte la actividad muscular desapareció y se presentaron en el EOG ráfagas de movimientos oculares (**Fig. 9**), el tiempo total de esta fase durante el primer día de registro fue de 55 minutos (EEM= 7) y su latencia de inicio fue de 132 minutos (EEM= 14.6).

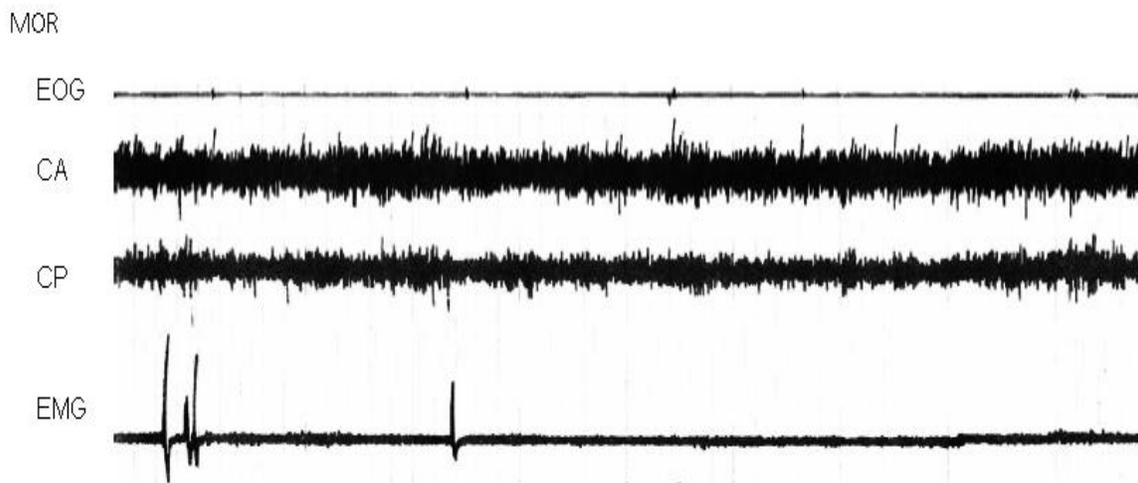


Fig. 10 Registro poligráfico representativo del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). EOG, electro-oculograma; CA, corteza anterior; CP corteza posterior; EMG, electromiograma.

15.2. Día 2. Prueba Farmacológica

En el segundo día de registro después de la administración vía oral del antiepiléptico (valproato) y de la inducción del fármaco inductor de crisis (PTZ), la duración de vigilia fue de 349 minutos (EEM=14), de sueño lento fue de 208 minutos (EEM=14) y de sueño MOR de 43 minutos (EEM=12). Además las ratas mostraron una conducta de vigilia pasiva, sin movimiento, con los ojos abiertos, que no se observó durante el día 1 (**Fig. 10**).

En ocasiones las ratas presentaban movimientos de contracción de la cabeza y de las extremidades, seguidas de pequeñas sacudidas de las mismas a la par de movimientos faciales. Al mismo tiempo la actividad eléctrica presentó ráfagas constantes anormales, que fueron disminuyendo en intensidad en el transcurso del tiempo (**Fig. 11**).

Espigas Anormales en Vigilia

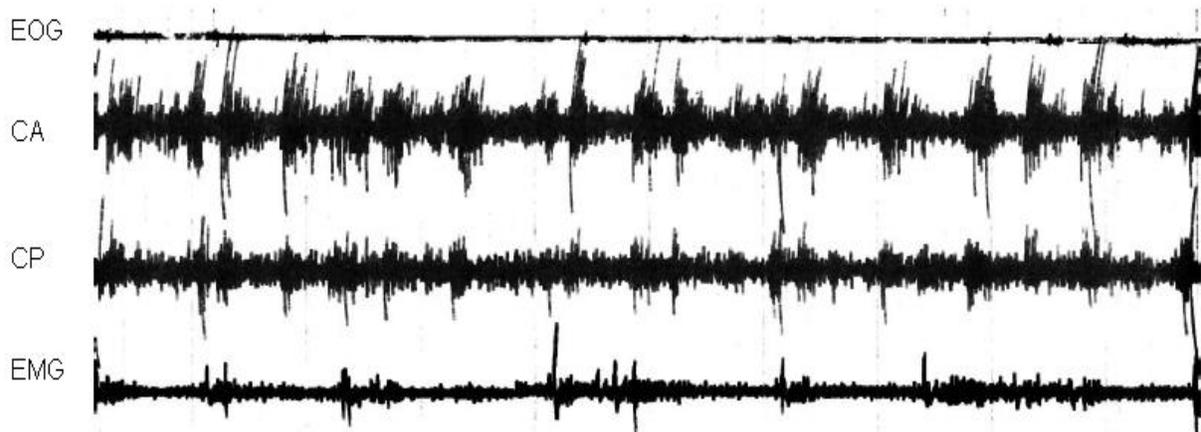


Fig. 10. Registro poligráfico representativo de la vigilia después de la administración de fármacos valproato y PTZ. EOG, electro-oculograma; CA, corteza anterior; CP corteza posterior; EMG, electromiograma. Se pueden observar intervalos de ráfagas anormales.

Tónico-Clónica

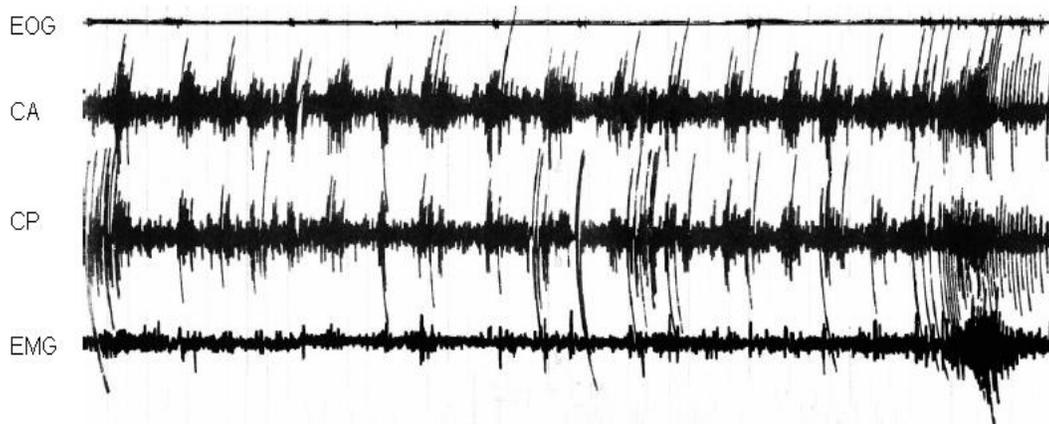


Fig. 11. Registro poligráfico representativo de la vigilia después de la administración de fármacos valproato y PTZ. EOG, electro-oculograma; CA, corteza anterior; CP corteza posterior; EMG, electromiograma. Se pueden observar intervalos de ráfagas anormales. Se puede observar la presencia de una Crisis Convulsiva Generalizada de corta duración.

Durante el día 2 en la fase de sueño lento, la latencia aumentó a 126 minutos (EEM=18.8) Las conductas que presentaron una vez adentradas en la fase SOL fueron exactamente iguales que durante el día 1, es decir, recostadas sobre su vientre, con los ojos cerrados y sin movimiento.

Esta fase se presentó de manera normal con el paso de las horas, a la par que las rafas epileptógenas disminuyeron por completo. En el sueño MOR las ratas se comportaron igual que el día 1, ya no se presentaban anomalías electrográficas y conductualmente seguían presentando leves movimientos de las extremidades y de las vibrisas y la latencia de inicio fue de 238 minutos (EEM=25.8).

15.3. Día 3. Recuperación

Las ratas presentaron características similares a las del día 1 durante los tres estados de vigilia tanto conductual como electrográficamente. La vigilia duró 262 minutos (EEM=12), el sueño lento 279 minutos (EEM=12) y MOR 62 minutos (EEM=3). En comparación con el día 1, la latencia de sueño lento se acortó a 48 minutos, mientras que para el sueño MOR se acortó a 64 minutos.

15.4. Comparaciones Estadísticas

Se realizaron análisis descriptivos para determinar el número de fases para cada estado de vigilia (vigilia, sueño lento y MOR) durante los 3 días de registro así como de la duración promedio de cada fase para cada estado en cada día (**Fig. 12**).

Como podemos observar en la figura, la distribución de los datos indican que el número de fases durante la vigilia en el primer día fue de 46 (EEM=5), mientras que aumentó para los días 2 y 3. Para el sueño lento el número de fases disminuyó a 41 para el segundo día (EEM=4) en comparación con el primer día (47, EEM=5) pero vuelve a aumentar para el día 3 a 57 (EEM= 2).

Finalmente, el número de fases durante el sueño MOR aumenta de manera considerable solo durante el día 3. También en la figura se observa que el promedio de la duración para la vigilia aumenta durante el día 2 y después disminuye para el día 3 en comparación con el día 1. De igual forma, para el sueño lento y el sueño MOR el promedio de la duración de las fases disminuye para el día 2 y vuelve a aumentar para el tercer día.

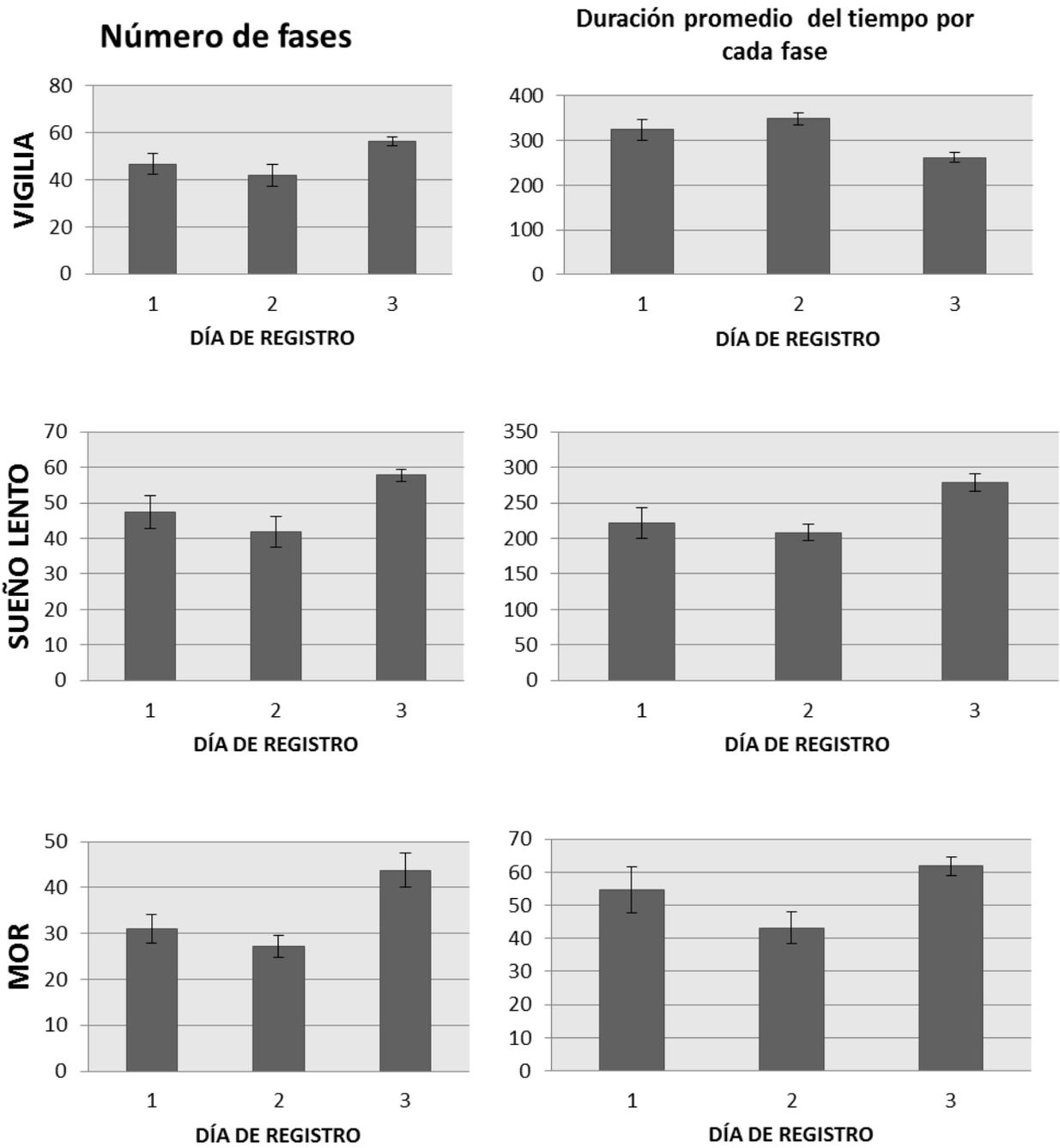


Fig. 12. Se representa el promedio de número de fases de vigilia, sueño lento y MOR, así como la duración promedio en minutos para cada estado de vigilancia durante los tres días de registro.

Respecto a los análisis estadísticos, utilizando la prueba de Friedman evaluamos si la vigilia era diferente para cada día de registro, así mismo para el sueño lento y sueño MOR.

En este caso encontramos que hubo diferencias significativas considerando el tiempo total de registro solo en la vigilia. Considerando el porcentaje total de registro se encontraron las diferencias en vigilia y en sueño lento y en las latencias de inicio (**Tabla 1**).

Tabla 1. Comparación de los diferentes estados de vigilancia por cada día de registro.

	ESTADO DE VIGILANCIA	DIA 1	DIA 2	DIA 3	χ^2	P
TIEMPO TOTAL DE REGISTRO EN MINUTOS	VIGILIA	324(24)	349(14)	262(12)	7.4	0.025
	S LENTO	222(22)	208(14)	279(12)	6.2	0.45
	MOR	55(7)	43(12)	62(13)	7.5	0.23
PORCENTAJE TOTAL DE REGISTRO	VIGILIA	54%	58%	44%	7.4	0.025
	S LENTO	37%	35%	46%	6.2	0.045
	MOR	9%	7%	10%	4.1	0.125
PORCENTAJE TOTAL DE SUEÑO	S LENTO	80%	83%	82%	1.4	0.497
	MOR	20%	17%	18%	1.4	0.497
LATENCIA SUEÑO EN MINUTOS	S LENTO	102(15.6)	126(18.8)	48(8.5)	12.6	0.002
	MOR	132(14.6)	238(25.8)	64(7.2)	16.2	0.001

Nota: Media (EEM)

A partir de las diferencias significativas encontradas con la prueba de Friedman, se evaluaron los efectos específicos por medio de la prueba de Wilcoxon. Al respecto se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo total de registro, el porcentaje total de registro y las latencias de sueño. Dichas diferencias se encuentran principalmente entre los días 2 y 3 (**Tabla 2**).

Tabla 2. Comparación estadística con la prueba de Wilcoxon de los efectos principales entre los diferentes días de registro.

	ESTADOS DE VIGILANCIA	D1-D2	D1-D3	D3-D2
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
TIEMPO TOTAL DE REGISTRO EN MINUTOS	VIGILIA	0.203	0.047	<u>0.007</u>
	S LENTO	0.508	0.047	<u>0.009</u>
	MOR	0.047	0.241	<u>0.011</u>
PORCENTAJE TOTAL DE REGISTRO	VIGILIA	0.203	0.047	<u>0.007</u>
	S LENTO	0.508	0.047	<u>0.009</u>
	MOR	0.047	0.241	<u>0.011</u>
PORCENTAJE TOTAL DE SUEÑO	S LENTO	0.203	0.878	0.445
	MOR	0.203	0.878	0.445
LATENCIA DE SUEÑO EN MINUTOS	S LENTO	0.386	<u>0.007</u>	<u>0.005</u>
	MOR	<u>0.007</u>	<u>0.007</u>	<u>0.005</u>

Nota: Para el análisis se consideró un ajuste en el nivel de significancia de $p \leq 0.016$

Como pudimos observar en la Tabla 1, para el tiempo total de registro en minutos las diferencias significativas se encontraron solo para la vigilia. Nótese que disminuye de manera considerable durante el día 3, en comparación con la línea base. De igual forma, podemos observar de manera más clara que las diferencias se encuentran entre los días 2 y 3 para todos los estados de vigilancia (**Fig. 13**).

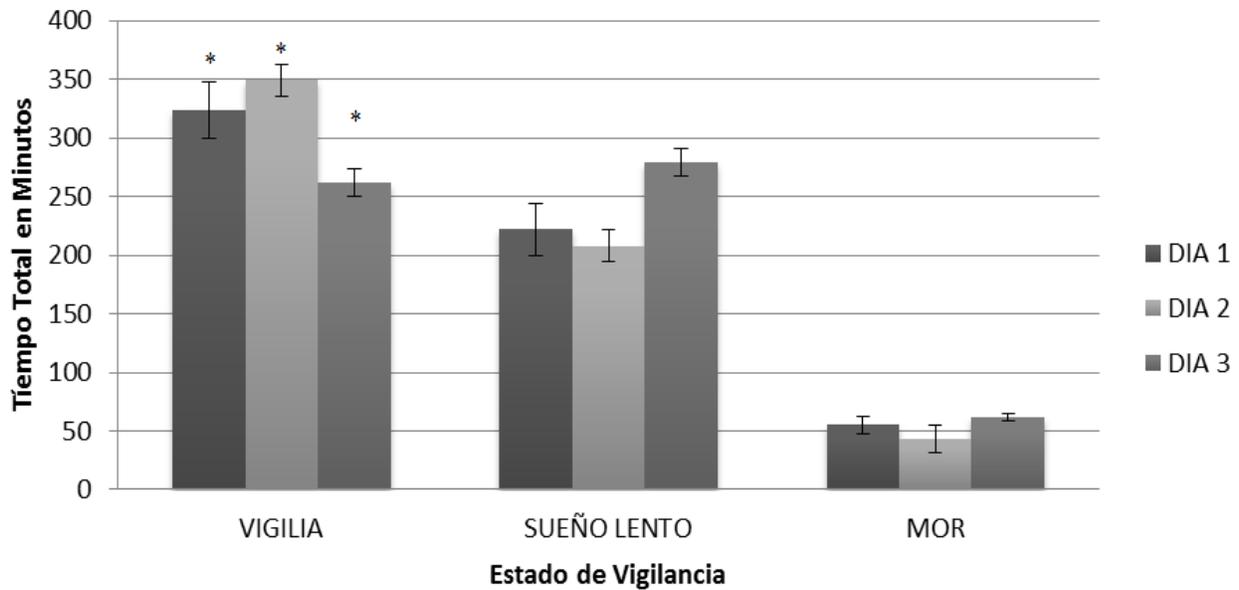


Figura 13. Tiempo total de registro en minutos. La gráfica muestra cómo cambia la distribución para la duración de cada estado de vigilancia en los diferentes días de registro. *: Significativo $p < .05$

En cuanto al porcentaje total de registro las diferencias significativas se encontraron en la vigilia y el sueño lento como se muestra en la Gráfica 1, principalmente para los días 2 y 3. Se observa una disminución considerable de la vigilia para el día 3 en comparación con el aumento observado durante el día 2. Por otro lado el sueño lento aumentó durante el día 3 en comparación con lo ocurrido durante el día 1 y 2 (Fig. 14).

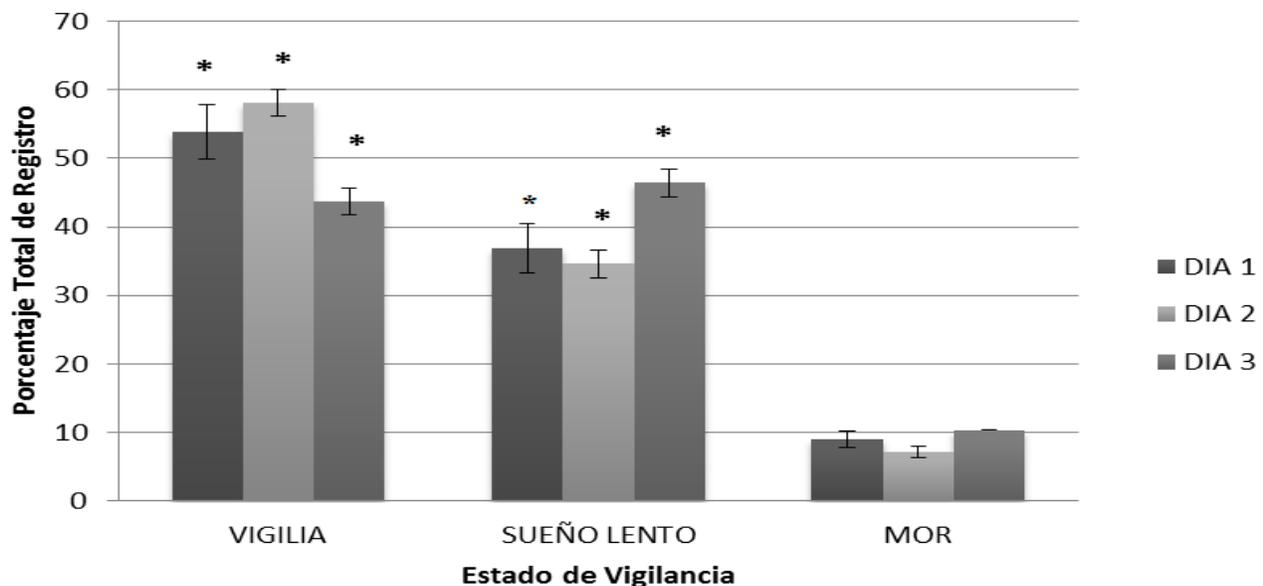


Fig.14. Porcentaje total de registro. La gráfica muestra cómo cambia la distribución porcentual para la duración de cada estado de vigilancia en los diferentes días de registro. *: Significativo $p < .05$

Además se evaluaron la cantidad de despertares del sueño y se observaron diferencias significativas entre los tres días ($X^2= 6.8, p= 0,033$) y en los efectos principales las diferencias se encontraron entre el día 2 y 3 ($Z=- 2.603, p= .009$) (**Fig. 15**). Por último en la eficiencia de sueño encontramos que hubo diferencias significativas entre los tres días ($X^2= 7.4, p= 0.025$) y en los efectos principales las diferencias se encontraron en el día 2 y 3 ($Z= - 2.701, p= .007$) (**Fig. 16**).

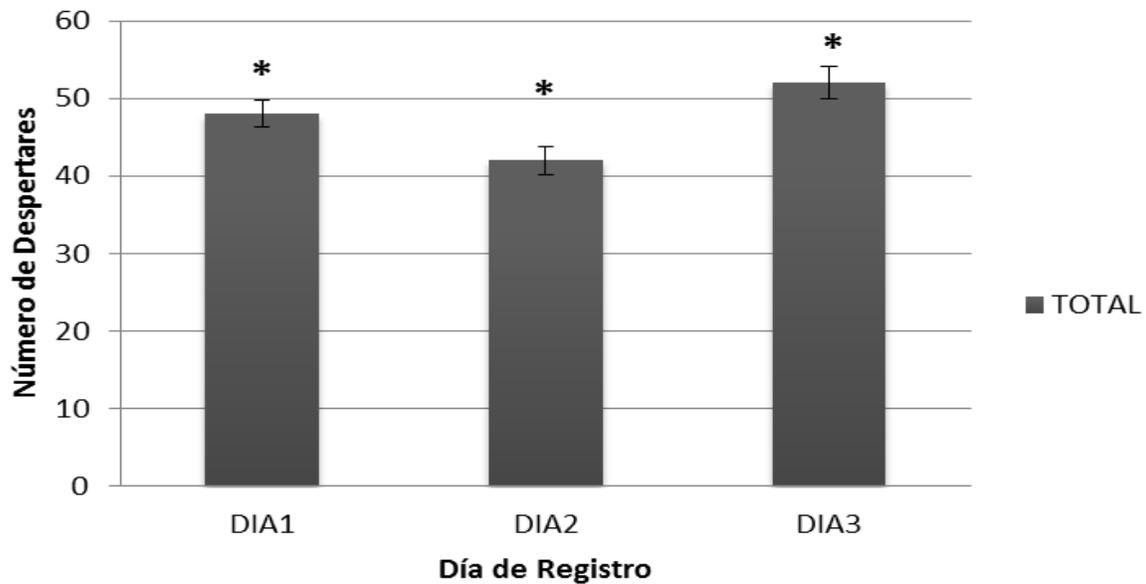


Fig.15. Número de despertares totales para cada día de registro.*: Significativo $p < .05$

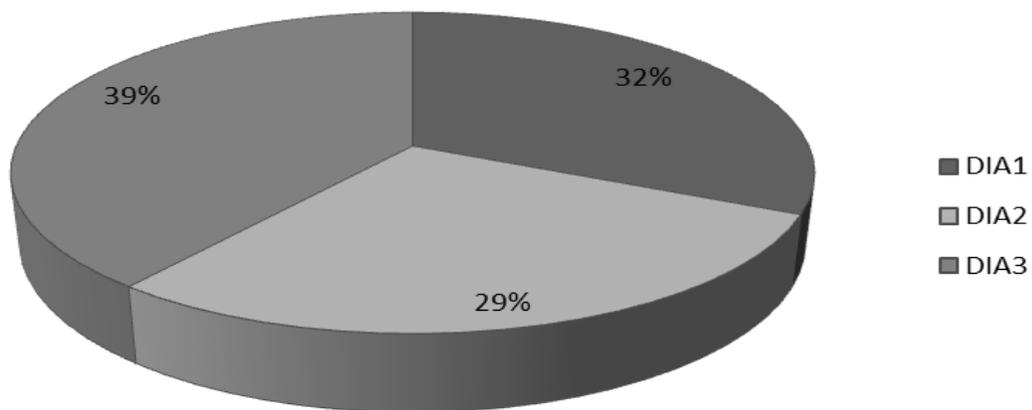


Fig.16. Eficiencia de sueño. Se consideró como el tiempo invertido en sueño durante las horas de registro para cada día.

Para saber si el ciclo vigilia-sueño (vigilia, sueño lento, MOR) fue diferente en cada día de registro se realizó la prueba de Friedman y para conocer los efectos principales la prueba de Wilcoxon. Encontramos que los ciclos de sueño fueron diferentes para cada día en tiempo total de registro y en el porcentaje total de registro (**Tabla 3**).

Tabla 3. Comparación del ciclo vigilia-sueño por cada día de registro.

	DIAS	VIGILIA	SLENTO	MOR	X²	p
TIEMPO TOTAL DE REGISTRO EN MINUTOS	DIA 1	324(24)	222(22)	55(7)	15.2	<u>0.001</u>
	DIA 2	349(14)	208(14)	43(12)	18.2	<u>0.001</u>
	DIA 3	262(12)	279(12)	62(3)	15.2	<u>0.001</u>
PORCENTAJE TOTAL DE REGISTRO	DIA 1	54%	37%	9%	15.2	<u>0.001</u>
	DIA 2	58%	35%	7%	12.8	<u>0.002</u>
	DIA 3	44%	46%	10%	15.2	<u>0.001</u>

Nota: Media (EEM)

Respecto a los efectos principales encontramos que durante el sueño MOR se observan diferencias significativas en comparación con la vigilia y el sueño lento en la mayoría de los días para el tiempo total de registro y el porcentaje total de registro (**Tabla 4**).

Tabla 4. Comparación de los efectos principales entre los diferentes estados de vigilancia para cada día.

	TIEMPO TOTAL	VIGILIA- S LENTO	VIGILIA-MOR	MOR- S LENTO
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
TIEMPO TOTAL DE REGISTRO	DIA1	0.093	<u>0.005</u>	<u>0.005</u>
	DIA2	<u>0.007</u>	<u>0.005</u>	<u>0.005</u>
	DIA3	0.575	<u>0.005</u>	<u>0.005</u>
PORCENTAJE TOTAL DE REGISTRO	DIA1	0.093	<u>0.005</u>	<u>0.005</u>
	DIA2	<u>0.007</u>	0.074	0.074
	DIA3	0.575	<u>0.005</u>	<u>0.005</u>

Nota: Para el análisis se consideró un ajuste en el nivel de significancia de $p \leq 0.016$

Al evaluar el porcentaje de sueño, se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de cada fase de sueño en los diferentes días de registro, así como para la latencia de inicio (**Tabla 5**).

Tabla 5. Comparación entre cada fase de sueño por cada día de registro.

	DIAS	SLENTO	MOR	Z	<i>p</i>
PORCENTAJE TOTAL SUEÑO	DIA 1	80%	20%	- 2.803	<u>0.005</u>
	DIA 2	83%	17%	- 2.803	<u>0.005</u>
	DIA 3	82%	18%	- 2.805	<u>0.005</u>
LATENCIA SUEÑO EN MINUTOS	DIA 1	102(15.6)	132(14.6)	- 2.810	<u>0.005</u>
	DIA 2	126(18.8)	238(25.8)	- 2.803	<u>0.005</u>
	DIA 3	48(8.5)	64(7.2)	- 2.821	<u>0.005</u>

Nota: Media (EEM)

16. DISCUSIÓN

En el presente estudio se realizaron registro polisomnográfico a ratas durante 3 días consecutivos, el primero fue considerado como basal, con el fin de evaluar las características de la arquitectura normal del sueño en la rata, el segundo se realizó bajo el efecto de un fármaco antiepiléptico (valproato) seguido 120 minutos después de un fármaco inductor de crisis convulsivas (PTZ) para evaluar los efectos que ambos fármacos provocaron sobre los patrones de sueño, y el tercer registro se obtuvo para observar la recuperación.

Se observó que las características electrofisiológicas y conductuales exhibidas por las ratas durante el registro control, previo al tratamiento farmacológico, tanto durante la vigilia como durante el sueño lento y MOR fueron similares a las reportadas por otros autores (Timo-Laria et al., 1970; Montes-Rodríguez et al., 2006) ya que las ratas presentaron la etapa de sueño lento constituida por ondas lentas de gran amplitud, durante la cual los animales permanecían en reposo. Esta fase era seguida por la fase de sueño MOR caracterizada por una actividad cerebral rápida y de baja amplitud. Además durante esta fase se presentó atonía muscular interrumpida intermitentemente por sacudidas musculares; también se presentaron movimientos oculares rápidos.

En el segundo registro después de la administración de los fármacos se presentaron crisis convulsivas generalizadas similares conductualmente a las que ocurren en humanos. En este trabajo se utilizó la dosis de 50 mg/kg, pero se ha reportado que las crisis pueden variar en intensidad dependiendo la dosis de PTZ administrada (Cody et al., 2009; Pereno y Beltramio, 2010; Watanabe et al., 2013).

Sin embargo, estas crisis duraron aproximadamente 3 horas, en contraste con lo reportado por otros autores donde describen un efecto de duración significativamente mayor (Mexicano et al., 2005). Esta diferencia probablemente se deba al efecto protector del valproato contra las crisis descrito por diferentes autores (Bialer, 2012; Cuellar y Molinera, 2003).

Por otro lado se analizó el número de veces que se presentan los estados de vigilancia para cada día de registro. Se encontró que durante el día 2 de administración de los fármacos, disminuye la entrada a sueño lento y a sueño MOR en comparación a lo presentado el primer día, lo cual puede ser consecuencia del efecto del PTZ sobre la arquitectura del sueño que a pesar de estar protegida con valproato para evitar las crisis epilépticas, no permite que las fases se presenten de una manera normal.

De acuerdo con Ayala-Guerrero (2002) diversos estudios han querido demostrar la eficacia de distintos fármacos antiepilépticos para amortiguar posibles daños que pueden resultar a largo plazo sobre los patrones de sueño en la rata, cuando se les induce epilepsia del lóbulo temporal por medio de ácido kaínico, lo cual es importante destacar en nuestro estudio ya que si bien el valproato amortigua el impacto de las descargas epilépticas sobre los patrones de sueño para inhibir las crisis, es posible que a largo plazo pudieran observarse otros efectos sobre el sueño, ya que como lo muestran los resultados, si bien las fases de sueño disminuyen para el segundo día, aumentan de manera considerable para el tercero, incluso más que para el día establecido como control.

Por otro lado, la duración promedio para la vigilia aumento para el segundo día dado que las crisis impiden que el sueño en la rata se presente de manera óptima, la rata se encuentra en un estado de vigilia durante un tiempo mayor al establecido durante el primer día y el sueño lento y el sueño MOR disminuyeron. Sin embargo, las fases de sueño aumentaron para el tercer día, lo que pudiera ser un equilibrio para estas fases, como menciona Dinner (2002), el cual pudiera ir aumentando gradualmente con el paso de los días sin alcanzar un “rebote” compensatorio demasiado alto tomando como punto de referencia la duración de cada fase durante el primer día. Estos resultados son importantes debido a que podemos decir que aunque el número de fases para todos los estados aumenta de manera considerable durante el día 3 en comparación con la línea base, la duración promedio es muy similar entre ambos días para las fases de sueño e incluso menor para la vigilia.

De igual forma, los resultados muestran que existen diferencias significativas principalmente para la vigilia y el sueño lento durante el día 2 en el que se administró el valproato y en el día 3 de recuperación. Durante el día 2 la vigilia aumentó en un 4% en comparación con el día 1, mientras que para el día 3 disminuyó en un 10%. Para la fase de sueño lento, durante el día 2 disminuyó en un 2% en comparación al día basal, mientras que en el día 3 aumentó en un 9%. Finalmente, el sueño MOR disminuyó durante el día 2 un 2% en comparación al día 1, pero aumentó en un 3% para el tercer día, aunque no hubo diferencias significativas para esta fase durante los 3 días de registro.

Lo anterior es importante debido a que se ha descrito que la utilización del modelo de PTZ sin la previa administración de un fármaco antiepiléptico, altera la arquitectura del sueño de las ratas e inhibe por completo la aparición de las fases de sueño lento y de sueño MOR durante el día de registro en que se administra dicho fármaco, recuperando ambas fases de sueño gradualmente hasta 7 días después de la administración del PTZ (Mexicano et al., 2005), mientras que en nuestro estudio se comprobó que el pre tratamiento con valproato tiene un efecto protector para dichas fases tanto para el día de administración como para el día de recuperación.

Por otro lado, Mexicano et al., (2005) reportan que durante el día de administración de PTZ se inhibe por completo el sueño MOR, el cual se va recuperando con poca cantidad con el paso de los días, sin mostrar diferencias significativas. Sin embargo este estudio demostró que la duración promedio de sueño MOR no varía significativamente para ninguno de los días de registro, mostrando una cantidad de sueño MOR similar para los días 2 y 3 en comparación al día 1.

Mexicano et al., (2005) también describen que aunque la disminución del tiempo invertido por los animales tanto para sueño lento como para sueño MOR provocada por el PTZ implicó un aumento considerable de la vigilia, la conducta de las ratas no era la habitual (aseo, alimentación, exploración) ya que presentaban los ojos abiertos y permanecían en un estado de inmovilidad. A diferencia de esto, en este estudio se demostró que el efecto protector del valproato disminuyó estas conductas, y promueve que ambas fases del sueño se presenten el día en que se administró el PTZ, mostrando también la conducta habitual en su especie (aseo, alimentación, exploración) de manera gradual durante el resto del día.

Finalmente, las ratas no alcanzaron los grados de intensidad de las crisis descritos por Racine (1972) en su escala conductual, por lo que pudimos comprobar el efecto del valproato sobre las conductas asociadas a las crisis, haciendo que éstas no se presentaran con la intensidad y características conductuales necesarias para clasificarlas dentro de uno de los cinco niveles que describe el autor.

Para el día de registro de recuperación, las ratas ya no mostraban ningún tipo de actividad epileptiforme, y presentaron todos los estados del ciclo vigilia-sueño con valores significativamente mayores para todos los estados excepto MOR ya que la cantidad de duración de esta fase fue similar para los tres días. Las diferencias significativas se mostraron en la todas las variables, principalmente entre el día 2 y el día 3. En el día 3 la vigilia tuvo un decremento de aproximadamente 2 horas en comparación con el día 2. Por su parte, el sueño lento aumento aproximadamente 1 hora en comparación con el día 2 y finalmente el sueño MOR tuvo un aumento de aproximadamente 20 minutos de la duración total del tiempo de registro.

No se encontraron diferencias significativas para MOR en este estudio, lo cual comprueba que a pesar de que esta fase disminuyó durante el día 2, no fue lo suficientemente menor para registrar lo que otros autores llama el fenómeno de “Rebote del sueño MOR” (Ayala-Guerrero, 2002), en el cual hay una compensación marcada de esta fase de sueño presentándose con mayor duración después de algún tipo de privación de la misma.

Diversos autores describen los efectos colaterales producidos por los fármacos antiepilépticos (García-Peñas et al., 2014). Sin embargo, existen datos contradictorios en la literatura, así por ejemplo Shkurovich et al. (1997), reportan que el efecto de los antiepilépticos en sujetos sanos no modifica la organización del sueño, ni el tiempo total de las fases de sueño no cambio en cuanto a su duración, lo cual es relevante destacar, ya que podemos afirmar que el tiempo total de las fases de sueño de las ratas durante el día 2 y el día 3 se debió al efecto protector del valproato ante la inducción de crisis epilépticas, y no a un posible efecto del fármaco de somnolencia excesiva. Los resultados también muestran que la medicación con valproato resulta en un alargamiento en la latencia de sueño lento para el día 2, mientras que se acorto para el día 3, así como un decremento en el número de despertares para el día 2, mientras que aumentaron en el día 3, lo cual pudiera ser resultado de un incremento en la estabilidad del sueño, como resultado del control y eliminación de las crisis entre ambos días (Dinner, 2002; Dudley, 2001).

Sin embargo, Zhang et al. 2014, encontraron en un estudio que los pacientes con epilepsia que utilizaban valproato como tratamiento farmacológico crónico para crisis de ausencia, presentan problemas para conciliar el sueño, lo cual llevaba a que presentaran somnolencia excesiva diurna. De igual forma, en los últimos años diversos estudios han demostrado que el uso del valproato como tratamiento farmacológico en pacientes con crisis generalizadas tónico clónicas y de ausencia, produce alteraciones del sueño principalmente aumentando la fase 1 y disminuyendo la cantidad de sueño MOR, y provocando somnolencia durante el día. También, se ha observado que de manera general, el valproato no ejerce un efecto marcado sobre la estructura de las fases de sueño ni sobre el tiempo total de sueño (Legros y Bazil, 2003; Sammaritano y Sherwin, 1999).

Las observaciones realizadas durante este estudio demuestran que los efectos adversos provocados sobre el ciclo vigilia-sueño después de la inducción de un estado epiléptico inducido por PTZ, se modifican por el valproato.

Esto confirma que el daño causado por el estado convulsivo durante las crisis, está directamente relacionado con la actividad cerebral durante el sueño y puede ser modificado por fármacos anticonvulsivos, lo que concuerda con lo descrito por Ayala-Guerrero et al., (2002), quienes reportan una serie de estudios que han proporcionado importantes aportaciones experimentales sobre la capacidad de los anticonvulsivantes como el diazepam y oxcarbazepina para amortiguar posibles daños que pueden resultar a largo plazo sobre los patrones de sueño en la rata, cuando se les induce epilepsia del lóbulo temporal por medio de ácido kaínico.

El uso de PTZ como modelo experimental de la epilepsia en la rata, ha resultado ser una gran herramienta ya que es muy similar a lo observado en humanos (Akdogan y Yonguc, 2011). Este modelo ha permitido obtener información acerca de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos, así como el efecto de éstos sobre el ciclo vigilia-sueño, como fue el caso del valproato durante este estudio.

De manera general, se puede decir que las fases del ciclo vigilia-sueño en este modelo en ratas, se ven afectadas principalmente durante los días 2 y 3. En el día 2 el porcentaje total de vigilia y sueño lento aumentan de manera significativa después de la administración del fármaco, lo que no sucede con el sueño MOR, lo cual no concuerda con lo reportado por otros autores (Samaritano y Sherwin, 1999; Johnson, 1981) que observaban que tanto el sueño lento como el sueño MOR aumentan y en este estudio se observa que esto sucede solo para el caso del sueño lento, tanto para el tiempo total de registro como para el porcentaje total de las fases de sueño.

Es sabido que la epilepsia en humanos desorganiza la arquitectura del ciclo vigilia-sueño. Las crisis frecuentes producen alteraciones significativas del sueño, los pacientes tienen más inestabilidad en sus arquitecturas, más despertares espontáneos así como la sensación de falta de descanso, todo esto antes del inicio de un tratamiento antiepiléptico (Viteri, 2007).

También se ha descrito que los efectos de las crisis sobre el sueño que más predominan son la somnolencia postictal y el insomnio. De igual forma, las crisis producen fragmentación y supresión del sueño MOR en humanos (Matos et al., 2010; Kotagal, 2008; Viteri, 2007).

Por otra parte, se sabe que además de alterar la organización del ciclo vigilia-sueño, la epilepsia altera otras funciones que se llevan a cabo durante éste, como la secreción de hormonas, disminución del gasto de energía, y la consolidación del aprendizaje y la memoria (Bustos et al., 2012).

Es importante recalcar que se deben utilizar fármacos antiepilépticos que además de evitar las crisis, no modifiquen de manera importante la arquitectura del sueño.

Debido a que el alcance de nuestra investigación se llevó bajo un tratamiento agudo para ambos fármacos, los resultados se limitan bajo esta condición, pero se comprobó el efecto del valproato como protector contra las crisis y además, como amortiguador del impacto de las mismas sobre los diferentes estados de vigilancia. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el uso del valproato de manera crónica provoca alteraciones directas sobre los patrones de sueño, tales alteraciones son generadas por los efectos secundarios causados por valproato, principalmente el aumento de peso presente hasta en un 50% de los pacientes con epilepsia, lo cual a su vez puede estar asociado con trastornos respiratorios del sueño como la apnea obstructiva del sueño (Zhang et al., 2014).

Por lo cual, es recomendable que además de mejorar el control de las convulsiones mediante el valproato sea posible el reducir la medicación de manera eficaz, para evitar así la interrupción del sueño y posibles trastornos del mismo a largo plazo.

17. CONCLUSIONES

- La administración de valproato reduce de manera significativa el efecto del PTZ sobre las características conductuales de las ratas, así como sobre el ciclo vigilia-sueño.
- Durante el día de recuperación, las ratas alcanzan un incremento significativo para el sueño lento, lo cual es posible que se deba a que el valproato promueve una mayor duración para esta fase.
- No se alcanzaron niveles significativos de disminución o aumento de sueño MOR para los días 2 y 3, comparados con el control, lo que demuestra que el organismo no respondió al valproato de una manera que pudiera modificarlo con el aumentó fisiológico de sueño MOR descrito por otros autores.
- El uso del valproato amortigua el impacto de las crisis sobre los patrones de sueño al usar un pre tratamiento agudo, por cual sería interesante observar el impacto que tiene el uso del valproato sobre la arquitectura del sueño en un tratamiento crónico en la rata.

18. REFERENCIAS

- Akdogan, I., y Yonguc, N. G. (2011). Experimental Epilepsy Models and Morphologic Alterations of Experimental Epilepsy Models in Brain and Hippocampus. Pamukkale University, School of Medicine, Department of Anatomy, Denizli Turkey.
- Alvarado, R. Polisomnografía computarizada. En Medicina del Sueño: aspectos básicos y clínicos. Ed. Javier Velásquez Moctezuma. Sociedad Mexicana del Sueño, México-UAM-1.1997. p.p. 251-301.
- Armijo, J. A., De las Cuevas, I., y Adín, J. (2000). Canales iónicos y epilepsia. Rev Neurol, 30(supl 1), S25-S41.
- Ayala-Guerrero, F., Alfaro, A., Martínez, C., Campos-Sepúlveda, E., Vargas, L., y Mexicano, G. (2002, December). Effect of kainic acid-induced seizures on sleep patterns. In Proceedings of the Western Pharmacology Society (Vol. 45, pp. 178-180). Seattle, Wash.: The Society
- Ayala-Guerrero, F., Mexicano Medina, G. y Huicochea Arredondo. S. (2014). Organización del sueño normal. En: Efecto del dolor sobre el sueño (pp. 1-23). F. Ayala-Guerrero, G. Mexicano y C. R. Da Silva Rocha (Eds). *Mente abierta* (Ed). México, D. F.
- Bazil W. Carl, Chong J. Derek y Friedman D. (2011) *Epilepsy, USA*, Oxford University Press
- Bennett, G. D., Wlodarczyk, B., Calvin, J. A., Craig, J. C., y Finnell, R. H. (2000). Valproic acid-induced alterations in growth and neurotrophic factor. *Reproductive Toxicology*, 14(1), 1-11.
- Bialer, M. (2012). Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Advanced drug delivery reviews*, 64(10), 887-895.
- Brailowsky, S. (1992). Epilepsia; historia, conceptos y aportaciones. *Elementos*, 17, 3-10.
- Brailowsky, S. (1999). *Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro*. Mexico: FCE.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer D, Malmgren K y Sander J (2010) Recommendations for definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsy*.;51:671-5.
- Bustos, M. L. R., Maldonado, D. M. C., Beltran, Y. P. G., Avila, N. G., y Beltrán, D. A. R. (2012). La epilepsia y la presencia de dificultades en el aprendizaje. *Revista Areté*, 12, 111-127.

- Carlson, N. R. (2006). Fisiología de la conducta. Madrid. Pearson Educacion.
- Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M., y Diederich, M. (2010). Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *BioMed Research International*, 2010.
- Cuéllar, R., y Molinera, M. (2003). Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol*, 37(4), 371-75.
- Cody J. Locke, Kim A. Caldwell, Guy A. Caldwell, Scott C. Baraban (eds.) (2009) *Animal Models of Epilepsy. Methods and Innovations*. University of Saskatchewan Saskatoon, Canada,
- D Valente, K. y Pentagna A. (2014). *Sleep and Epilepsy: A Complex Relationship*. Laboratory of Clinical Neurophysiology, University of Sao Paulo, Brazil.
- De Cabo de la Vega, C., Villanueva Hernández, P., y Prieto Martín, A. (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 42, 159-68.
- Dinner, D. S. (2002). Effect of sleep on epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology*, 19(6), 504-513.
- Dudley, S., Hans, O. *Epilepsy and Sleep. Physiological and clinical relationship*. Ed. Dudley, S., Hans, O. Academic Press. New York. 2001
- Falip, M., y Codina, M. (2011). Epilepsia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(74), 4991-5001.
- Fernández Guardiola, A., Tapia, R., Brailowsky, S., Rodríguez, R., Luján, M., Ramírez, R., Medina, M., Capistrán, C., Calvo, J.M. y Rocha, L (1992) Experimental models of epilepsy. *Gaceta Medica de Mexico*, 128 (4), pp. 443-460.
- Fuller, P. M., Gooley, J. J., y Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of biological rhythms*, 21(6), 482-493.
- García-Albea Ristol, E. (2007). Epilepsia. Historia. Concepto. Síndromes epilépticos. Crisis epiléptica. Clasificación. Epidemiología. Valoración socioeconómica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(75), 4801-4805.

- García-García, F., y Corona-Morales, A. (2008). Bases biológicas del ciclo vigilia-sueño. Bases celulares y moleculares de los ritmos biológicos. Veracruz: Ediciones Universidad Veracruzana, 126-38.
- García-Morales, I., Gil-Nagel, A., de Rosendo, J., y Torres-Falcón, A. (2014). Alteraciones del sueño y calidad de vida en la epilepsia parcial refractaria: resultados del estudio SLEEP. *Revista de Neurología*, 58(4), 152-160.
- García, M. G., Morales, I. G., y Guiu, J. M. (2010). Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*, 25(3), 181-188.
- García-Peñas, J. J., Fournier-Del Castillo, M. C., y Domínguez-Carral, J. (2014). Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol*, 58(Supl 1), S37-42.
- Gerstner, T. Bell, N., y König, S. (2008) Oral valproic acid for epilepsy-long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother*, 9: 285-292.
- Herrera-Peco, I., Fernández-Millares, V., Pastor, J., Hernando-Requejo, V., Sola, R. G., y Alonso-Cerezo, C. (2009). Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*, 49, 541-6.
- Hobson, A (1999) Neuronal control of sleep. En: *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms*. Ed. Turek, F. Marcel Dekker. Inc. New York. p.p. 81-109.
- Jain, S.V. y Glauser, T.A (2014) Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 55: 26-37.
- Johnson, L. C. (1981). Effects of Anti-Convulsant Medication on Sleep Patterns (No. navhlthrschc-81-26). Naval Health Research Center, San Diego CA.
- Kandel, E., Schwartz, J. y Jessell, T. (2001) *Principios de Neurociencias*. 4ª edición Ed. McGraw-Hill. Madrid.. pp 911-913
- Kotagal, P., y Yardi, N. (2008, June). The relationship between sleep and epilepsy. In *Seminars in pediatric neurology* . Vol. 15, No. 2, pp. 42-49
- Legros, B., y Bazil, C. W. (2003). Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine*, 4(1), 51-55.

- Löscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20(5), 359-368.
- Lüttjohann, A., Fabene, P. F., y van Luijtelaaar, G. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & behavior*, 98(5), 579-586
- Matos, G., Andersen, M. L., do Valle, A. C., y Tufik, S. (2010). The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models. *Journal of the neurological sciences*, 295(1), 1-7.
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W y SANAD Study Group. (2007). The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*, 369(9566), 1016-1026.
- Mexicano, G., Campos-Sepúlveda, E., Ayala-Guerrero, F. y Vargas L. (Marzo, 2005) Alteraciones del sueño provocadas por las crisis convulsivas inducidas con metrazol. XXVIII Congreso Nacional de Farmacología. Universidad de las Américas. Cholula, Puebla.
- Montes-Rodríguez, C. J., Rueda-Orozco, P. E., Urteaga-Urías, E., Aguilar-Roblero, R., y Prospero-García, O. (2006). De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Rev Neurol*, 43(7), 409-415.
- Nunes, M. L. (2010). Sleep and epilepsy in children: Clinical aspects and polysomnography. *Epilepsy research*, 89(1), 121-125.
- OMS (2015) Epilepsia. Informe sobre la salud en el mundo. Nota descriptiva No. 999 Centro de Prensa. Mayo, 2015
- Pascual-Gómez, J. (2009). Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol*, 49(1), 25-32.
- Pastor, J., Uzcátegui, Y. G., Gal-Iglesias, B., Ortega, G. J., Sola, R. G., y Menéndez de la Prida, L. P. (2006). Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol*, 42(11), 663-73.
- Pereira, A.M., Bruni, O., Ferri, R., Palmmini, A. y Nunes, M.L (2012) The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*, 53: 1519-1525.

- Pereno, G., y Beltramino, C. (2010). Descifrando la fisiopatología de la epilepsia en un modelo animal: el pentilentetrazol induce la activación pero no la muerte de las neuronas de la amígdala extendida medial. *Neurología*, 25(3), 148-155.
- Pitkänen, A., Schwartzkroin P. A. y Moshé S.L. (2006) *Models of seizures and epilepsy: What should be modeled?*. Elsevier Academic Press (pp 1-15)
- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 32(3), 281-294.
- Ramos-Morales, F. R., Correa-Basurto, J., Saavedra-Vélez, M., Acosta-Hernández, M. E., Gasca-Pérez, E., Pérez-Palacios, A., y Trujillo-Ferrara, J. (2012). Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Arch Neurocién (Mex)*, 17(1), 45-48.
- Revised Terminology and Concepts for the Organization of the Epilepsies, ILAE, *Epilepsia*. Clasificación ICD coding for epilepsy: Past, present, and future (2015)
- Rocamora, R., Andrzejak, R.G., Jiménez-Conde, J. y Elger, C.E (2013) Sleep modulation of epileptic activity in mesial and neocortical temporal lobe epilepsy: a study with depth and subdural electrodes. *Epilepsy Behavior*, 28: 185-190.
- Sammaritano, M., y Sherwin, A. (1999). Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*, 54(5 Suppl 1), S16-24.
- Santín, M. J. (2013). Sueño y epilepsia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(3), 480-485.
- Shenoy, A. K., Miyahara, J. T., Swinyard, E. A., y Kupferberg, H. J. (1982). Comparative anticonvulsant activity and neurotoxicity of clobazam, diazepam, phenobarbital, and valproate in mice and rats. *Epilepsia*, 23(4), 399-408.
- Shkurovich, M., Drucker, R., Collado, M., Pascual, R. y B. Reyes (1997) Sueño, privación de sueño y epilepsia. En: *Epilepsia*. Eds. Fera, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. p.p. 335-368
- Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057.
- Statler, K. D., Scheerlinck, P., Pouliot, W., Hamilton, M., White, H. S., y Dudek, F. E. (2009). A potential model of pediatric posttraumatic epilepsy. *Epilepsy research*, 86(2), 221-223.

Suástegui, R. A. (2012). *Temas Selectos en Epilepsia*. México: Grupo de estudio de Epilepsia de la Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Tecuapetla, C. Z., y Meraz, M. L. L. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *eNeurobiología*, 2(4), 1-16.

Timo-Iaria, C., Negrão, N., Schmidek, W. R., Hoshino, K., de Menezes, C. E. L., y Da Rocha, T. L. (1970). Phases and states of sleep in the rat. *Physiology & Behavior*, 5(9), 1057-1062.

Urbain, N., Creamer, K., y Debonnel, G. (2006). Electrophysiological diversity of the dorsal raphe cells across the sleep–wake cycle of the rat. *The Journal of physiology*, 573(3), 679-695.

Venegas, B., Mendieta, L., & Limón, I. D. (2008). El ácido valproico mejora las conductas motoras en ratas hemiparkinsonianas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39(1), 5-11.

Viteri, C. (2007). Epilepsia y sueño. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 30, pp. 107-112. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.

Watanabe, M., Miyai, A., Danjo, S., Nakamura, Y., y Itoh, K. (2013). The threshold of pentylentetrazole-induced convulsive seizures, but not that of nonconvulsive seizures, is controlled by the nitric oxide levels in murine brains. *Experimental neurology*, 247, 645-652.

Yu-Dan, L., Zan, W., Ma, D.H., Meng, H.M. y Cui, L (2013) Association between epileptiform discharges and the sleep cycle in 200 epileptic patients. *Int J Neurosci*. 123: 196-203.

Zhang, H., Li, Y., Li, X., Liu, G., Wang, B., & Li, C. (2014). Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Experimental and therapeutic medicine*, 7(5), 1227-1232.