



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DE LA GABAPENTINA SOBRE EL CICLO SUEÑO-
VIGILIA EN UN MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A
Legna Alejandra Lazo Sánchez

Jurado del examen

Director: Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Revisor: Dra. Pilar Durán Hernández

Sinodales: Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales

Mtra. Alejandra de la Concepción Aguayo Del Castillo

Mtra. Rosa María Campos Morales



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RECONOCIMIENTO:

**Esta tesis fue realizada en el Laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Psicología,
UNAM y financiada por el proyecto PAPIIT-IN223016.**

Agradecimientos

Quiero agradecer al Dr. Fructuoso Ayala Guerrero Jefe del Laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Psicología por todas las enseñanzas que me brindó durante estos años, habiendo sido mi profesor, jefe de servicio social y finalmente el director del presente trabajo. Por todo el apoyo brindado y paciencia para que todo saliera bien hasta el final.

A la Dra. Graciela Mexicano (Grace), quien siempre estuvo ahí para enseñarme como se hace la ciencia y que hasta los más pequeños detalles son variables importantes para que una investigación resulte bien, quien fue la luz de decenas de dudas que surgían en el camino y quien sí no tenía una respuesta, investigaba incansablemente hasta tener una respuesta y no dejarte sólo. Y más allá de la investigación, gracias por todas esas charlas donde brindabas consejos de tu vasta experiencia sobre la vida y muchas cosas más.

A mi revisora la Dra. Pilar Durán, que me apoyó y corrigió numerosas veces para que la investigación saliera de la mejor manera posible, enseñándome a pulir una y otra vez este trabajo para alcanzar algo mejor.

Un sincero agradecimiento a los miembros del jurado: Mtra. Alejandra de la Concepción Aguayo del Castillo y Mtra. Rosa María Campos Morales, por toda la retroalimentación y apoyo que me dieron para finalizar esta investigación.

Este trabajo requirió de muchísimo apoyo de mis compañeros y amigos quienes representaron uno de los pilares más importantes para terminar esta investigación, siempre estaré agradecida por todo el tiempo que me brindaron. A Katia (UAA) por estar conmigo apoyándome y escuchándome incluso cuando había registros de más de 10 horas continuas. Al querido Profesor Carlos Gutierréz (UAEMEX) por ser paciente y estar siempre dispuesto a apoyar en todo lo que se necesitara, gracias por ser un excelente neurocirujano. A Roberto (UNAM) por toda tu ayuda en registros y por supuesto por haber endulzado mis horas de registros y las de muchos otros. A Alex Núñez (UCLA) por ser entusiasta y esforzarte en aprender sobre esta investigación para apoyar de la mejor manera. A Selma (UAEM) por regalarme horas de su movilidad para calificar miles de épocas electroencefalográficas. A Carlos Ríos (Charly) por ayudarme en los registros teniendo una gran sonrisa siempre. A Ángel (UNAM) por colaborar en todo lo que se necesitara para sacar adelante nuestras tesis. A Alonso por ayudarnos con los

registros polisomnográficos entre clases. A Daniela Pedraza (UNAM) que siempre estuvo ahí para ayudar en cualquier cosa que se necesitara aún si nadie te lo decía. A Abigail y Berenice por cuidar de mis ratas siempre que lo necesité. ¡Todos fuimos un gran equipo!

A la Dra. Patricia Edith Campos Coy (INPRFM) por ser una magnífica profesora, por ser partícipe de mi formación como psicóloga, por enseñarme a descubrir el precioso mundo de la psicofisiología y por ser una bellísima persona que siempre da lo mejor de sí.

Quiero hacer una mención especial a mi sinodal el Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales (Toño), por haber sido uno de los mejores profesores que he tenido en la vida y un gran amigo. Gracias no solamente en las materias que impartió sino por sus grandes enseñanzas para motivarme a ver el mundo científico de manera diferente, para pensar desde nuevas perspectivas, por promover que siempre cuestione todo y que mi curiosidad me lleve a lugares inimaginables. Por siempre estar dispuesto a darme un consejo, resolver mis dudas, brindarme artículos o solamente desear un buen día, por todo eso y muchas cosas más, te admiro, aprecio y agradezco mucho.

Dedicatoria

A mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por darme tanto, por formarme cómo una gran profesional, por ser mi segundo hogar y llenarme de orgullo.

A mis padres Ángel Lazo y María Eugenia Sánchez, quienes a lo largo de mi vida me han brindado su apoyo de muchas maneras, que me educaron para ser alguien autosuficiente y nunca rendirme. Por haberme enseñado que la constancia siempre trae frutos y por motivarme a siempre seguir adelante. Por dejar en mí el sentimiento de superación y de que no importa a dónde vaya o que haga siempre puedo hacer algo para marcar la diferencia haciendo las cosas mejor. Por ayudarme a encontrar mi camino y por supuesto por esforzarse tanto para que yo pudiera estudiar.

A mis hermanos: Ángeles por tomarme como ejemplo y siempre tratar de darme aliento aún cuando tuviéramos grandes diferencias y Ángel por ser el hermano menor que nunca dejó de creer en mí y por supuesto por aceptar ser sujeto experimental permitiéndome hacer mi primer electroencefalograma en la vida cuando recién comenzaba esta aventura en el Laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Psicología, UNAM.

A mi abuelita Sofía Aguirre quien siempre ha sido una mujer fuerte, amorosa y bella, y a mi abuelito Aurelio Lazo (19-10-09 †) a quien siempre admiré mucho.

A mis eternas amigas y colegas Daniella, Mariana, Tona, Jenny y Silvia, porque siempre estuvieron ahí para apoyarme, por todos los bellos recuerdos, aventuras y enseñanzas, muchas gracias.

A mis amigos invaluables Xavier Salas y Manuel Rivera, por una larga vida de aprendizajes, cariño, comprensión y aliento. Gracias por todo.

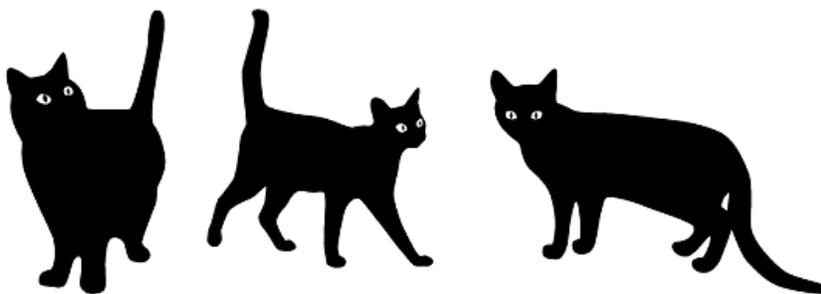
A todos aquellos que estuvieron al pendiente de mí durante mi travesía por la carrera, a quienes me apoyaron, alentaron y confiaron en mí hasta el final.

A Boris él sabe por qué...

Y finalmente agradezco a una de las personas más importantes en mi vida, quien ha sido mi motivador, amigo, entrenador, Sifu y amor de mi vida, Alejandro Serralde.

Quien nunca me ha dejado sola y que compartió conmigo uno de los mejores regalos que cualquier persona pueda tener, la meditación. Quien me llenó de enseñanzas y obsequió infinidad de textos y libros, retornando mi espiritualidad a donde siempre perteneció.

Por el hombre maravilloso que eres y por apoyar cada nuevo proyecto que comenzaba, por creer en mí y alentarme en cada uno de mis días. Por haber tomado mi mano un día y jamás soltarme en este viaje que iniciamos juntos. Te amo.



Dedico todos mis esfuerzos a mi querida abuela Amelia Sánchez Rosas (31-08-82 †), a quien no tuve el placer de conocer porque partió de este mundo víctima de la enfermedad que hoy precisa esta investigación...

Índice

Resumen.....	12
1. Introducción.....	13
2. Estados de vigilancia.....	15
2.1 Vigilia.....	15
2.2 Sueño lento.....	16
2.3 Sueño de Movimientos Oculares Rápidos.....	18
3. Epilepsia.....	21
3.1 Historia.....	21
3.2 Definición.....	22
3.3 Epidemiología.....	23
3.4 Clasificación.....	25
3.5 Etiología.....	25
3.6 Aspectos clínicos.....	27
3.7 Aspectos electrofisiológicos.....	29
3.8 Fisiopatología.....	30
3.9 Bioquímica.....	32
3.10 Tratamiento.....	33
3.12 Modelos experimentales de epilepsia.....	34
4. Gabapentina.....	36

5.	Epilepsia y sueño.....	39
6.	Escala de Racine.....	40
7.	Justificación	41
8.	Pregunta de investigación	41
9.	Hipótesis	41
10.	Objetivos.....	42
	Objetivo general.....	42
	Objetivos específicos	42
11.	Método	43
	11.1 Sujetos	43
	11.2 Materiales	43
	11.3 Procedimiento	43
	11.3.1. Cirugía e implantación de electrodos.....	43
	11.3.2. Administraciones farmacológicas y registro polisomnográfico	46
12.	Análisis de resultados	47
13.	Resultados.....	47
	13.1 Día 1. Línea base.....	47
	13.2 Prueba farmacológica	50
	13.3 Día 3. Recuperación.....	55
14.	Discusión	66

15. Conclusiones.....	71
16. Referencias	72
17. Anexos	82

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TEXTO

AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
CA	Corteza anterior
CP	Corteza posterior
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
FAE	Fármacos Antiepilépticos
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GBP	Gabapentina
GAD	Ácido glutámico descarboxilasa
ILAE	International League Against Epilepsy
NMDA	N-metil-D-aspartato
SL	Sueño lento
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
PO	Punta onda
PPO	Polipunta onda
PTZ	Pentilentetrazol

Resumen

Los pacientes que sufren epilepsia presentan distintas alteraciones en su ciclo de sueño ocasionando una disminución en su calidad de vida en razón de que el sueño es un proceso necesario para el buen funcionamiento de los procesos cognitivos del ser humano, tales como la memoria, la atención, el aprendizaje, etc. Además es importante tener en cuenta que una disminución en el número de crisis epilépticas en los pacientes que son tratados con algún tipo de fármaco antiepiléptico contribuye a mejorar su eficiencia del ciclo sueño-vigilia. Actualmente la gabapentina es uno de los fármacos considerados como de nueva generación en el tratamiento de epilepsia y otras patologías, por ello es importante analizar sus efectos sobre los patrones de sueño alterados por las crisis convulsivas. El objetivo de esta investigación fue estudiar el efecto de la administración de 3 diferentes dosis del fármaco antiepiléptico gabapentina durante el ciclo sueño-vigilia en un modelo animal de epilepsia inducida por la administración de Pentilentetrazol (50 mg/kg). Se trabajó con 32 ratas macho de la cepa Wistar divididas en 4 grupos (control, dosis baja, dosis media y dosis alta), a cada animal se le implantó 8 electrodos para llevar a cabo un registro polisomnográfico de 9 horas diarias durante tres días (Línea base, prueba farmacológica y día post). Se comprobó la eficacia de la gabapentina como neuroprotector ante las crisis epilépticas inducidas por el PTZ. Se encontraron diferencias significativas en el aumento del sueño lento y MOR en los grupos tratados con gabapentina.

Palabras clave: *Epilepsia, sueño, gabapentina, pentilentetrazol, ratas.*

1. Introducción

Desde la antigüedad se ha sabido que existe una estrecha relación entre la epilepsia y el sueño. Aristóteles en el año 350 a.C. explicó que el comienzo de esta enfermedad en muchas personas toma lugar o aparece mientras duermen, subsecuentemente ocurren crisis habituales durante el sueño y no mientras se está despierto (Beare, 2015), es así como la epilepsia ha jugado un papel importante en torno a los trastornos del sueño.

En el ser humano y en la mayoría de los mamíferos se pueden distinguir claramente tres estados conductuales de vigilia: la vigilia, sueño lento y el sueño de movimientos oculares rápidos. Durante la vigilia existe una interacción óptima con el ambiente que nos permite desarrollar diversos comportamientos necesarios para la supervivencia. En el sueño existe una marcada disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar el calor. De la vigilia se ingresa al sueño lento, en el cual se reconocen clásicamente tres fases en el ser humano numeradas del 1 al 3 relacionadas con la profundidad del estado. En forma periódica, y siempre precedido de Sueño Lento, se ingresa en el estado de sueño MOR. En esta etapa es donde ocurren los ensueños y sea compañía de atonía muscular (Tortero y Vanini, 2010).

Malow (2004) describió que los trastornos del sueño más comunes reportados por pacientes que sufren de epilepsia incurrir en una de las siguientes tres categorías: a) Los pacientes no pueden conciliar el sueño o no pueden permanecer dormidos, b) Los pacientes presentan somnolencia durante el día y c) los pacientes presentan conductas anormales durante el sueño tales como apneas o movimientos musculares inusuales.

La evidencia clínica ha señalado que se pueden hacer ciertas observaciones acerca de la relación entre el sueño y la epilepsia. En primer lugar, las epilepsias generalizadas son más frecuentes durante el sueño lento o al despertar. Por otro lado durante el sueño MOR son poco frecuentes las epilepsias generalizadas, pero puede aumentar la actividad paroxística relacionada con las epilepsias parciales (Viteri, 2007).

Los efectos de la epilepsia sobre el sueño incluyen disminución de la fase MOR, con aumento de los estadios superficiales del Sueño lento y del tiempo de vigilia e inestabilidad en las formas más severas, además de la dificultad para identificar las etapas de sueño (Feria, *et al.*, 1986).

En el caso de pacientes con epilepsia las convulsiones son frecuentes durante el sueño (Pilar-Guerrero, 2008), cabe resaltar que la presencia de descargas epileptogénicas interrumpe la arquitectura del sueño provocando su fragmentación y reduciendo su duración, lo que lleva a un aumento general en la frecuencia de convulsiones. (Bruni, *et al.*, 2012).

Cabe destacar que un fenómeno relevante en pacientes con epilepsia es la reducción del sueño MOR hasta un 50% en pacientes con epilepsias primarias generalizadas, y hasta un 41% en pacientes con epilepsias con crisis parciales secundariamente generalizadas, siendo el sueño MOR el neuroprotector natural por excelencia para el cerebro de actividad epileptogénica. (Sterman, *et al.*, 1982).

2. Estados de vigilancia

2.1 Vigilia

En 1918, los países europeos fueron afectados por un brote de encefalitis viral que se caracterizaba por un estado casi permanente de la somnolencia. Constantin von Economo un neurólogo vienés, fue el primero en identificar que la causa de tal afección era una lesión en el hipotálamo posterior. Por el contrario, algunos pacientes tenían insomnio permanente y en el examen post-mortem mostraban una lesión en el hipotálamo anterior. A partir de estas observaciones, Von Economo planteó la hipótesis de que los centros específicos de vigilia y el sueño se encuentran en el hipotálamo. Estos descubrimientos fueron confirmados por lesiones en modelos animales (Von Economo, 1930).

El área posterior del hipotálamo se ha vinculado con el sueño dado que ahí se encuentran neuronas que contienen hipocretinas las cuales regulan comportamientos asociados al ciclo sueño-vigilia, asimismo hay desordenes psiquiátricos que involucran a dichas neuronas y que presentan alteraciones tales como anormalidades en los ritmos endocrinos, hipersomnias y corta latencia al sueño MOR (Blanco-Centurion, *et al.*, 2001). Las hipocretinas (orexinas) han sido descritas como neuropéptidos hipotalámicos que desempeñan un papel importante en la regulación del sueño y los estados de activación. Se ha encontrado que la hipocretina actúa como un neurotransmisor excitatorio, de tal manera que durante la administración sistémica e intraventricular de hipocretina se ha observado que estimula al sistema noradrenérgico en ratas y monos, sugiriendo un importante papel en funciones relacionadas a innervaciones noradrenérgicas incluyendo la vigilia, la atención, el aprendizaje y la memoria (Abraham, *et al.*, 2002).

Los estudios sugieren la participación de la dopamina en los ritmos circadianos, concretamente con el ciclo sueño-vigilia; existe un aumento de los niveles de este neurotransmisor en ciertas áreas corticales durante el periodo de vigilia, lo que le confiere un efecto “alertizante”, es por ello que ayuda a mantener la vigilia y facilita la actividad motora durante la misma (Díaz-Negrillo, 2013).

En el caso de la rata se distinguen dos tipos de vigilia, la primera de ellas es la vigilia alerta o activa que se caracteriza por una actividad de frecuencia variable entre 5-8 Hz con un voltaje mediano (Gramsbergen; 1976). La segunda es una vigilia sin atención o pasiva que va acompañada de un ritmo rápido de bajo voltaje. El EMG durante la vigilia presenta una gran actividad, asimismo en el EOG se puede registrar una gran cantidad de movimientos oculares, relacionados a la exploración continua del medio ambiente y como respuesta a los estímulos percibidos (Corsi-Cabrera, 1983).

Conductualmente hablando la vigilia es el estado cuando se está despierto independientemente de la hora del día y no necesariamente involucra un acto volitivo (Tortero, *et al.*, 2010). La vigilia se diferencia en dos partes; vigilia activa y vigilia pasiva, en la primera se observan conductas o movimientos elaborados por ejemplo locomoción, ejecución o alimentación, mientras que en la segunda sólo se observan movimientos voluntarios simples o autonómicos como la respiración (Blanco, 2008).

2.2 Sueño lento

Todas las formas de vida tienen periodos de actividad alternando con periodos de inactividad lo que se conoce sueño. El sueño está definido como un estado de desprendimiento perceptivo reversible caracterizado por una falta de respuesta al medio ambiente y la cantidad de este que

necesita cada especie y cuando debe hacerlo es controlado por su carga genética (Kryger, *et al.*; 2011; Kryger, 2017). En los mamíferos en general, incluyendo al humano, se han descrito dos tipos diferentes de sueño, el primero conocido como sueño lento, llamado así porque el cerebro presenta ondas lentas de gran amplitud, mientras que el segundo, llamado sueño MOR el cual se describe más adelante (Ayala-Guerrero F., *et al.*, 2008).

La fase de sueño lento está caracterizada por husos de sueño de 10-13 Hz, asociados a una actividad lenta de alto voltaje hasta 100 y 200 μV . En la rata se han diferenciado dos fases de sueño lento una llamada *sueño ligero* y que se caracteriza por ondas lentas (2-3 Hz) con un voltaje entre 100-200 μV y otra denominada sueño profundo en la que las ondas se hacen más lentas, llegando a 1-3 Hz y a un mayor voltaje, hasta de 200-300 μV (Corsi-Cabrera, 1983). El mejor marcador característico de la regulación homeostática del sueño son las ondas lentas del sueño lento. Estas son las ondas más prominentes de un electroencefalograma (EEG) que ocurren aproximadamente una vez cada segundo durante la etapa más profunda del sueño lento (Bellesi, *et al.*, 2014).

Se sabe que durante el sueño lento ocurren oscilaciones de ondas lentas en las redes neuronales tálamo-corticales, mientras que durante la vigilia se presenta una abolición de tales oscilaciones de ondas lentas y un aumento de la excitabilidad celular en las mismas redes neuronales mencionadas (Staunton, 2005).

En el sueño existe una marcada disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar el calor. El sueño lento se acompaña, de un aumento tónico de la actividad parasimpática que determina cambios característicos de la

actividad visceral. En las etapas más profundas de sueño lento no existe o es mínima la actividad cognitiva (Tortero, *et al.*, 2010).

Las características más sobresalientes del sueño lento en cualquier especie son la ausencia de movimientos corporales, los ojos cerrados y en algunos casos, la adopción de alguna postura especial. En el caso de la rata se mantiene siempre sobre su vientre y sus cuatro patas flexionadas, con la cabeza inclinada hacia el tórax (Corsi-Cabrera, 1983). Los músculos extraoculares también sufren una relajación durante el sueño lento, pero sólo parcial, quedando los globos oculares prácticamente inmóviles salvo algunos movimientos aislados lentos y divergentes (Lehmann, 1971).

El registro de la actividad eléctrica de los músculos o electromiograma (EMG) ha revelado una disminución del tono muscular, especialmente de los músculos antigravitatorios (Courjon, *et al.*, 1959).

Los períodos de sueño lento se caracterizan por disminuciones en el tono muscular, la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial y la tasa metabólica. Todos estos parámetros alcanzan sus valores más bajos durante esta etapa (Augustine, *et al.*, 2001).

2.3 Sueño de Movimientos Oculares Rápidos

El segundo tipo de sueño descrito en mamíferos, incluyendo al humano, es el llamado sueño MOR, el cual se caracteriza por presentar una actividad cerebral rápida y de baja amplitud, además de la presencia de movimientos oculares rápidos (MOR) que le da nombre a la fase (Ayala-Guerrero F., *et al.*, 2008).

La rata es un animal activo de noche y duerme sobre todo durante el día, los registros de sueño a lo largo de 24 horas mostraron que la rata duerme unas 12 horas de cada 24 horas. Diez de aquellas corresponden al sueño lento y dos a sueño MOR. Las horas diurnas son las correspondientes a las nocturnas en el ser humano y es durante estas horas que se presenta la fase de sueño MOR. A nivel conductual se aprecia en la rata movimientos oculares rápidos, al mismo tiempo que contracciones esporádicas de las patas, cola y vibrisas (Borbély, 1993).

El sueño MOR se caracteriza por un ritmo cerebral theta marcadamente rítmico cuya frecuencia varía entre 6-8 Hz, 7-8 Hz y 6-9 Hz. El voltaje puede ir desde 50 hasta 150 μV , pero siempre uniforme (Corsi-Cabrera, 1983).

El inicio de un episodio de sueño MOR está claramente marcado por la pérdida total del tono de los músculos anti-gravitatorios especialmente los del cuello, lo cual se manifiesta por una línea isoelectrica en EMG. La relajación absoluta hace imposible la aparición de esta fase del sueño en otra posición que no sea la horizontal. Paradójicamente la atonía de los músculos antigravitatorios coexiste con activaciones fásicas del resto de la musculatura, que en el hombre se manifiestan en forma de sacudidas repentinas y bruscas de los dedos, y de las extremidades o de la cara, y en los animales por movimientos de bigotes, orejas, cola y movimientos en los músculos del lomo (Corsi-Cabrera, 1983).

Durante el sueño MOR, se presentan una serie de cambios fisiológicos caracterizados por aumentos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el metabolismo a niveles casi tan altos como los encontrados en el estado despierto. También se presenta una parálisis de los músculos grandes y espasmos en las zonas distales del cuerpo como los dedos (Augustine, *et al.*, 2001).

Uno de los principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia es la serotonina. La tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas y la concentración de 5-HT extracelular en los núcleos del raquí dorsal alcanza su mínimo nivel durante el sueño MOR siendo más alta durante la vigilia y disminuyendo a lo largo del sueño lento (Ballesteros-Zebadúa, *et al.*, 2012).

Las descargas de las neuronas del núcleo dorsal de raquí están correlacionadas positivamente con la activación y negativamente con el sueño MOR, es decir que la tasa de disparos de estas células comienzan a incrementar en los momentos finales del sueño MOR antes de que aparezca la vigilia (Biebuyck, *et al.*, 1988).

En el ámbito del sueño MOR la glicina es el neurotransmisor que ha sido relacionado con la atonía muscular que se produce durante esta fase; para el caso de la acetilcolina es el principal neurotransmisor que se encarga del mantenimiento del sueño MOR, sin embargo el sistema colinérgico también facilita la vigilia por lo que su función dependerá según el nivel de actividad del SNC (Díaz-Negrillo, 2013).

3. Epilepsia

3.1 Historia

La historia de la epilepsia está ligada con la historia de la humanidad. Uno de las primeras descripciones de los ataques epilépticos se remonta al 2000 a.C. en los antiguos textos acadios, un lenguaje utilizado en la región de Mesopotamia. El autor describe un paciente con síntomas parecidos a la epilepsia: *Su cuello gira a la izquierda, con las manos y los pies tensos y los ojos muy abiertos, y de su boca espuma fluye sin tener ninguna conciencia* (citado por Diamantis, *et al.*, 2011).

La epilepsia es una enfermedad que se ha ligado a la cultura desde hace muchos siglos, fue hasta el año 400 a.C. que el origen divino de esta enfermedad fue cuestionado por Hipócrates. La epilepsia es una afección crónica, de etiologías diversas, caracterizada por la repetición de crisis resultantes de la descarga excesiva de neuronas cerebrales independiente de los síntomas clínicos asociados (Brailowsky, 1992).

El estudio experimental de la epilepsia ha estado unido a los trabajos de la actividad eléctrica cerebral y las localizaciones en la corteza cerebral. El primer estudio revelador en cuanto a la estimulación eléctrica cortical, lo realizaron en 1870 Fritsch y Hitzig (reportado por Chaves, *et al.*, 2001) con sus experimentos de perros. Al estimular la corteza cerebral utilizando corriente directa, confirmaron por primera vez, que dicha estimulación es seguida por contracciones de determinados grupos musculares, con esto demostraron que en la corteza cerebral hay “centros motores aislados”.

3.2 Definición

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central caracterizada por un aumento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal, que se manifiesta con crisis recurrentes y espontáneas así como por cambios electroencefalográficos (Aranda *et al.*, 2009).

Es un trastorno neuronal crónico que se caracteriza por convulsiones epilépticas recurrentes que se repiten de forma impredecible en ausencia de factores que las provoquen. Se conoce como una convulsión epiléptica a la presentación clínica de un cuadro anormal de síntomas que incluye la descarga excesiva de un conjunto de neuronas del cerebro. Esta manifestación clínica consiste en fenómenos anormales repentinos y transitorios que pueden incluir alteraciones en la conciencia y conductas motoras, sensoriales, autonómicas o físicas, su diagnóstico implica detectar una anomalía epileptogénica persistente del cerebro que es capaz de generar actividad paroxística espontáneamente (Aranda *et al.*, 2009; Shakirullah, *et al.*, 2014).

Se han llevado a cabo estudios a nivel mundial que reportan la prevalencia de la epilepsia. Debe tenerse en cuenta que las variaciones que se observan en los estimativos obtenidos se producen, probablemente, por consideraciones metodológicas, la definición utilizada y el rigor de la confirmación diagnóstica. Sin embargo se acepta en general que la prevalencia de epilepsia activa (dos o más crisis en días separados durante el último año) está en el rango de 4 a 10 por cada mil habitantes (Medina, *et al.* 2004).

Uno de los principales síntomas de la epilepsia es la aparición de crisis epilépticas las cuales son identificadas por una excesiva actividad neuronal sincrónica en el cerebro. La epilepsia es un trastorno que se caracteriza por una predisposición duradera para generar ataques de epilepsia con

consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (Fisher, *et al.*, 2005).

3.3 Epidemiología

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a casi todos los grupos de la sociedad. Todavía no es bien conocida su prevalencia exacta, su incidencia o su etiología, por lo que aún se necesita mucha investigación dentro del trabajo científico para llegar a datos más exactos. En la actualidad la prevalencia e incidencia de la epilepsia varía entre países con cifras heterogéneas, sin embargo su prevalencia conocida es en general de 4-10 por cada 1000 personas en el mundo, aunque en algunos países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor de 7-14 por cada 1000 personas (Shakirullah, *et al.*, 2014; OMS, 2017).

Es importante destacar que la epilepsia es la segunda condición crónica neurológica más común que es atendida por los neurólogos alrededor del mundo. Se estima que hay unos 50 millones de personas que padecen epilepsia lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017). Asimismo se sabe que aproximadamente del tres al cinco por ciento de la población tendrá una convulsión en algún momento de su vida y un millón y medio de personas de la población mundial tiene *epilepsia activa*¹. Actualmente las aplicaciones de las técnicas epidemiológicas en el campo de la epilepsia se han extendido más allá del concepto habitual de conocer su prevalencia e incidencia. Los objetivos de los estudios epidemiológicos también incluyen: identificar los factores de riesgo para la epilepsia, la estimación del efecto potencial que tienen las intervenciones, determinar el pronóstico general para controlar las convulsiones, identificar factores que pueden modificar este pronóstico, evaluar el riesgo de otras condiciones tanto para el

¹ Es decir con convulsiones continuas o bajo algún tratamiento farmacológico necesario.

paciente como para sus familiares y evaluar las intervenciones incluyendo los diversos tratamientos farmacológico (Sridharan, 2002).

La epilepsia en nuestro país tiene una prevalencia de 11.4 a 20.3 por cada 1000 en la población, sin embargo no hay suficiente información para todo el país (PPE, 2017), para algunos autores llega a ser hasta del 18 % de la población; en las escuelas, se estima que el 1.8 % de los niños padecen alguna forma de epilepsia, que pasa inadvertida o son tratadas erróneamente (Serrano, 2004). Las tasas anuales de incidencia reportadas varían entre 11/100 000 en Noruega a 230 / 100 000 en Ecuador, aunque la mayoría oscila entre 40 y 70/100 000, como se muestra en la siguiente tabla (Sander, *et al.*, 1996):

Tabla 1. Incidencia y tasas de prevalencia de la epilepsia en la población general en diferentes países.

País	Incidencia anual/ 100 000*	Prevalencia/ 100 000**
Colombia	NA***	19.5
Chile	113	11.5-17.7
China	35	4.4
Ecuador	122-190	6.7-8
Etiopia	NA	5.2
Guatemala	NA	5.8
Islandia	26	5.2
Italia	33	6.2
India	NA	3.6
Nigeria	NA	5.3
Noruega	33	3.5
Pakistan	NA	7.4-14.8
Reino Unido	63	4.2
Estados Unidos	NA	6.8

* Números de casos nuevos de epilepsia por cada 100 000 personas en riesgo de desarrollarla.

** Tasas de prevalencia de la enfermedad en la población general por cada 100 000 habitantes.

*** NA: No hay datos suficientes de incidencia anual en ese país. Tomada de Sander, *et al.*, 1996.

3.4 Clasificación

La primera clasificación de la epilepsia proporcionada por la ILAE en 1981 consiste en un sistema que fue aceptado en todo el mundo estableciendo una dicotomía importante entre epilepsias generalizadas y focales (parciales), basada en las características de cada tipo de convulsión respecto de sus características en EEG, su sustrato anatómico, etiología y edad de manifestación. Se llevó a cabo una primera revisión, en 1985, llevando a la inclusión de múltiples síndromes definidos (Gupta *et al.*, 2005)

Posteriormente se describió que la estructura de la clasificación de 1989 revisada por la ILAE se basara en dos criterios fundamentales, el topográfico y el etiológico quedando de la siguiente forma (Bellas-Lamas, *et al.*, 2011):

Tabla 2: Clasificación de epilepsias por criterios topográficos y etiológicos

Tipos de epilepsia
a) Relacionadas con una localización específica (focal, parcial):
I. Idiopáticas
II. Criptogénicas
b) Generalizadas
I. Idiopáticas: según la edad de comienzo
II. Criptogénicas o sintomáticas: por orden de edad
III. Sintomáticas: De etiología no específica o síndromes específicos
c) De localización indeterminada:
I. Con crisis tanto generalizadas como focales
II. Sin características generalizadas o focales inequívocas
d) Síndromes especiales: Crisis relacionadas con la situación

Tomada de Bellas-Lamas, *et al.*, (2011).

3.5 Etiología

Según refiere Shorvon (2011) existen varias hipótesis que tratan de explicar el origen de la epilepsia, entre las principales se encuentra:

1. Epilepsias idiopáticas; definidas como de origen genético, y en las que no se detecta anormalidad neuropatológica, o neuroanatómica. Aquí se incluyen las epilepsias de presunta herencia multigénica o complejo génico, cuya base genética no ha sido todavía dilucidada.

2. Epilepsia sintomática; definida como una epilepsia de una causa adquirida o genética, asociada con anormalidades patológicas o anatómicas; o con características clínicas, indicativo de enfermedad o afección subyacente.

3. Epilepsia provocada; en la que un factor sistémico o ambiental específico es la causa predominante de las convulsiones.

4. Epilepsia criptogénica; definido como una epilepsia de naturaleza sintomática en que la causa se ha identificado.

El perfil etiológico de la epilepsia en diferentes partes del mundo muestra claramente una amplia variación, sin embargo en los países de tercer mundo las enfermedades infecciosas crónicas como la neurocisticercosis se convierten en la principal causa de epilepsia (Arruda, 1991).

Lennox, *et al.* (1960) consideró que la epilepsia se debe a una combinación de 3 importantes factores: (1) causas genéticas; (2) causas adquiridas y (3) causas precipitantes. Presentó la siguiente clasificación de probables causas de epilepsia:

Tabla 3: Causas adquiridas de la epilepsia

Anomalías congénitas-defectos de desarrollo	
✓	Epilepsia orgánica hereditaria
✓	Fetalismo
✓	Corea hereditaria (Huntington)
✓	Esclerosis tuberosa
✓	Idiomía familiar amaurotica
✓	Otros estados patológicos
Infortunios intrauterinos	
✓	Tiempo embrionario versus fetal
✓	Transmisión placentaria (rubéola, toxoplasmosis, eritroblastosis fetal)
✓	Hemangioma intracraneal
✓	Las parálisis cerebrales
Epilepsia paranatal	
✓	Dificultades de parto
Epilepsia postnatal	
✓	La epilepsia derivada de la infección (viral, bacteriana, bacilar)
✓	Epilepsia postraumática (incluyendo lobotomía, heridas de guerra)
✓	Tumores cerebrales
✓	Defectos de la circulación cerebral
✓	Toxinas e intoxicaciones (alcohol, ergot, químico, plomo, radiación)

Tomada de Shorvon (2011).

3.6 Aspectos clínicos

Los pacientes epilépticos sufren de prejuicios y limitaciones que pueden comprometer su integración social y por lo tanto presentan una mayor incidencia de comorbilidades psiquiátricas en comparación con la población general y con individuos con otras enfermedades crónicas (Tedrus, *et al.*, 2013). Dentro de las crisis epilépticas se pueden distinguir cuatro componentes conductuales, no todos los tipos de convulsiones presentan estos componentes. La presencia o ausencia y la naturaleza de ellos son importantes para el diagnóstico del tipo de convulsión.

Tabla 4: Componentes de una convulsión

Etapas
<ul style="list-style-type: none"> • Fase prodrómica • Aura • Convulsión (ictus) • Fase post-ictal

Tomada de Tedrus, *et al.*, (2013).

1. Fase prodrómica

Esta fase comienza unas pocas horas o incluso días antes de la convulsión real y no debe confundirse con el aura. Los síntomas prodrómicos son: dolor de cabeza, irritabilidad, insomnio, mal genio, depresión o aumento de la actividad.

2. Aura

Un aura precede a la convulsión por segundos o unos minutos. Es el comienzo de la convulsión y señala el comienzo focal de la convulsión. Los síntomas dependen de la ubicación de este enfoque. Los sentimientos del aura son a menudo vagos e indescritibles, llevando al miedo extremo. Pueden ocurrir sensaciones epigástricas extrañas, experiencias oníricas u olores desagradables. El paciente recuerda muy bien el aura, y aunque no siempre podrá contarlo, podrá afirmar la presencia de éste, como sucede antes de que se pierda la conciencia.

3. Convulsión (ictus)

En la mayoría de las convulsiones hay una pérdida de conciencia, y el paciente por lo tanto no es capaz de dar ninguna información sobre el ictus real. Para esto el enfermo es dependiente de los testigos que han visto el asimiento real. El paciente no tiene memoria de la convulsión.

4. Fase post-ictal

Esta fase puede ser ausente, breve o puede durar varias horas y a veces días. Generalmente los pacientes suelen tener un sueño profundo y despertarse con dolor de cabeza, presentan cansancio, irritabilidad, vómitos, confusión, dolores musculares o ataxia, parálisis transitoria de una parte

del cuerpo, conocida como paresis de Todd y puede ocurrir durante unas pocas horas o días. El habla alterada o la afasia pueden ocurrir cuando el hemisferio dominante del cerebro ha estado implicado en la crisis. También es común que se presente comportamiento alterado y estallidos emocionales (Dekker, 2002).

Durante el contexto clínico es importante reconocer qué tipo de crisis se presenta para que el tratamiento indicado sea efectivo Shorvon (2010) expone la siguiente clasificación:

Tabla 5: Contexto clínico usual en el cual ocurren los diferentes tipos de crisis.

Tipo de crisis	Contexto clínico
<i>Crisis parcial</i>	Epilepsias debidas a una patología cerebral focal o multifocal.
<i>Crisis generalizada</i>	Se presenta en epilepsia idiopática generalizada.
<i>Crisis atípicas de ausencia</i>	Se presenta en síndrome de Lennox-Gastaut.
<i>Crisis mioclónicas</i>	Se presentan en epilepsia mioclónica generalizada, epilepsias de mioclonos progresivo, síndrome epiléptico mioclónico infantil y ocasionalmente en epilepsias focales de lóbulo frontal y parietal.
<i>Crisis tónica, clónica y atónica</i>	Se presenta en síndrome de Lennox-Gastaut, otros síndromes epilépticos, encefalopatías y ocasionalmente epilepsias focales de lóbulo frontal y parietal.
<i>Crisis tónico-clónica</i>	Epilepsia debido a patologías difusas cerebrales o en epilepsia generalizada criptogénica.

Tomada de Shorvon (2011).

3.7 Aspectos electrofisiológicos

La expresión del EEG está en función de varios factores: edad, umbral de excitabilidad cerebral, la eficacia de los mecanismos inhibitorios, las técnicas empleadas en la exploración EEG, las estimulaciones utilizada, el momento de la exploración (intercrítico, crítico, poscrítico),

el estado de conciencia (vigilia, sueño) y las interferencias modificadoras (fármacos). Todos estos factores condicionan la arquitectura de la actividad de base y de los diferentes tipos de anomalías paroxísticas que pueden estar presentes en el EEG (Bauzano-Poley, *et al.*, 2001).

La identificación de alteraciones en la actividad eléctrica cerebral puede ayudar a establecer o apoyar el diagnóstico de epilepsia y a delimitar el síndrome epiléptico de que se trate; se pueden observar alteraciones de tipo epileptogénico como descargas de punta onda (PO) y descargas de polipunta onda (PPO) generalizadas o persistentes alteraciones focales (PO, puntas u ondas agudas). Sin embargo debe contemplarse otros elementos para el diagnóstico además del registro electrográfico ya que un EEG anormal no implica necesariamente el diagnóstico de epilepsia. Por ejemplo es conocida la existencia de un patrón de PO generalizadas o de puntas rolándicas en personas asintomáticas, especialmente en familiares de pacientes con alguna forma de epilepsia genética. Un EEG normal no excluye el diagnóstico de epilepsia. Por ejemplo una persona epiléptica puede tener un registro intercrítico de la actividad eléctrica normal por existir poca actividad anómala intercrítica o por tratarse de un foco profundo, especialmente en la fosa temporal, no detectado por los electrodos superficiales en el cuero cabelludo (López, *et al.*, 2013).

3.8 Fisiopatología

Una hipótesis en la fisiopatología de la epilepsia es que las alteraciones de los sistemas de inhibición son las principales responsables del comienzo de las crisis epilépticas. Más concretamente, se apunta al papel que tendría una alteración de la inhibición procedente de las interneuronas que secretan el neurotransmisor inhibitor ácido γ -aminobutírico (GABA). Debido a que los experimentos realizados en la historia de la epilepsia han demostrado que las sustancias bloqueadoras de la neurotransmisión GABAérgica generan convulsiones en tejidos diana y que

los potenciadores del sistema gabaérgico tienen acciones antiepilépticas, se ha sugerido que en humanos la actividad gabaérgica evita las convulsiones (Cabo de la Vega, et al., 2006).

Por otro lado Palacios (1999) explica que se han planteado diferentes hipótesis para explicar la génesis de las crisis epilépticas:

1. Alteraciones neuronales: Las neuronas que generan descargas epilépticas tienen la particularidad de producir potenciales de acción de mayor voltaje que las demás neuronas. Ante un estímulo determinado pueden generar potenciales de acción muy grandes, cuya expresión clínica puede ser una crisis epiléptica. Se ha planteado entonces que las neuronas que generan crisis epilépticas tienen un umbral muy bajo y esto facilita la aparición de crisis.
2. Alteraciones en los neurotransmisores: Se ha planteado que en la epilepsia podría haber un desequilibrio entre determinados neurotransmisores, específicamente existe un déficit de GABA o un exceso de aminoácidos excitatorios como el ácido glutámico y el aspartato.
3. *Kindling*: Este fenómeno logra producir crisis epilépticas en forma experimental. Consiste en aplicar a un grupo neuronal, durante breves períodos de tiempo (no más de un segundo), estímulos eléctricos repetitivos, de baja intensidad. Los estímulos se usan con diferentes intervalos de tiempo (2 a 24 horas). Es probable que el *kindling* intervenga en la génesis de epilepsia en el ser humano

Las observaciones clínicas actualmente sugieren que ciertas formas de epilepsia son causadas por acontecimientos particulares. Por ejemplo, aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren una lesión grave en la cabeza desarrollarán un trastorno convulsivo. Sin embargo, en un

número significativo de estos pacientes, las convulsiones no se harán clínicamente evidentes durante meses o años. Este período de silencio después de la lesión inicial indica que en algunos casos el proceso epileptogénico implica una transformación gradual de la red neuronal con el tiempo. Los cambios que ocurren durante este período podrían incluir la necrosis retardada de las interneuronas inhibitoras o el brote de colaterales axonales que conducen a circuitos reverberantes o autoreforzantes (Bromfield, *et al.*, 2006).

3.9 Bioquímica

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro de los mamíferos. Los receptores para GABA son ionotrópicos (GABA_A) con localización postsináptica y metabotrópicos (GABA_B) en membrana presináptica. Los receptores GABA_A son permeables al ion Cl⁻ y su activación produce hiperpolarización de la membrana e inhibe el potencial de acción (Badilla, 1989). Los agonistas GABA_A como barbitúricos y benzodiazepinas suprimen actividad epiléptica y sus antagonistas como el muncitol y la bicuculina la exacerbaban, mientras que los receptores GABA_B están acoplados al sistema de segundo mensajero, por su localización presináptica inducen reducción en la liberación de neurotransmisores (Bustos, *et al.*, 2011).

Las convulsiones en la epilepsia pueden ser definidas como la pérdida de control o regulación de la excitabilidad cerebral, resultante en contracciones musculares involuntarias (Yusta, 2005).

Tomando en cuenta la existencia de los dos tipos de transmisión sináptica la excitadora y la inhibitora, es posible visualizar dos sistemas de regulación; el primero de ellos sería que las neuronas excitadoras regulen la excitabilidad y por consiguiente que, cuando haya convulsiones, el evento inicial sea un aumento en la actividad de estas neuronas. El segundo mecanismo posible de regulación de la excitabilidad llamado control por inhibición, parece mucho más probable (Massieu, 1976).

Los estudios experimentales utilizando modelos de epilepsia animal han demostrado que los agonistas NMDA, AMPA y kainato inducen actividad de convulsión, mientras que sus antagonistas suprimen la actividad convulsiva (Bromfield, *et al.*, 2006).

3.10 Tratamiento

Los fármacos antiepilépticos son la modalidad de tratamiento inicial para la gran mayoría de los pacientes con epilepsia. Desde el advenimiento del tratamiento con bromuro hace 150 años, los clínicos han seleccionado la terapia inicial con fármacos antiepilépticos para pacientes con epilepsia recién diagnosticada en gran parte basada en el tipo de convulsión / epilepsia del paciente según el esquema de clasificación de la época (Ben-Menachem *et al.*, 2006).

Contreras, *et al.* (2014) exponen con referencia a los tratamientos con medicamentos que los fármacos antiepilépticos se han clasificado en tres generaciones a partir de que aparecieron. La primera generación comprende aquellos comercializados entre 1857 y 1958 e incluye al bromuro de potasio, el fenobarbital y varias moléculas derivadas de la estructura de los barbitúricos. La segunda generación incluye fármacos como la carbamacepina, el valproato y los benzodiacepínicos, introducidos entre 1960 y 1975, químicamente diferentes a los barbitúricos. Después de 1980, pasaron a ser comercializados compuestos de tercera generación, constituidos por fármacos descubiertos por el “desarrollo racional”, como laprogabida, la gabapentina, la vigabatrina y la tiagabina, así como por otros que fueron descubiertos de forma accidental, como la lamotrigina y el topiramato, el desarrollo histórico de los fármacos antiepilépticos lo podemos observar **Fig. 1:**

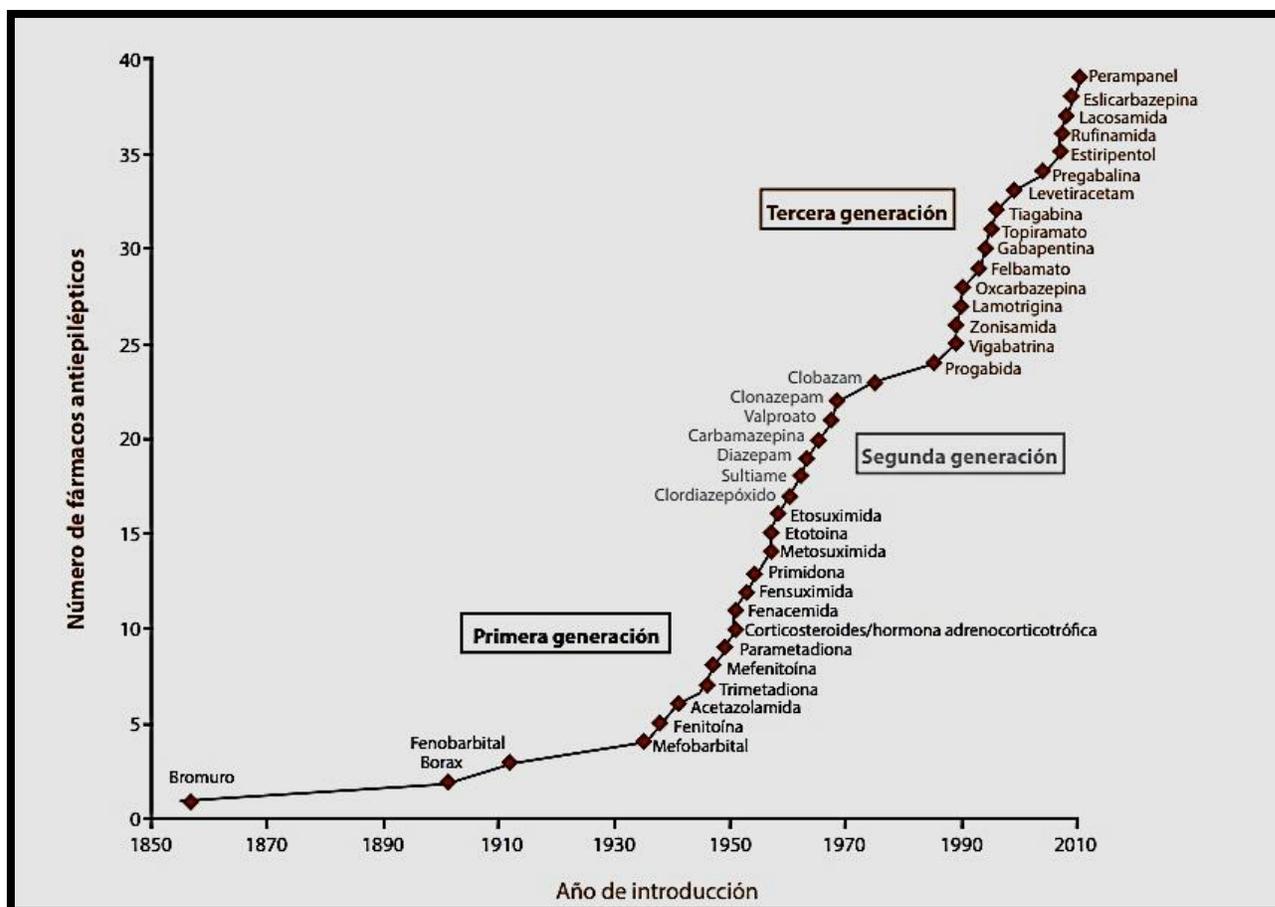


Fig. 1. Fármacos antiepilépticos desde 1857 hasta 2012, tomada de Contreras, *et al.* (2014).

3.12 Modelos experimentales de epilepsia

El conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a los distintos tipos de epilepsias es todavía limitado. Actualmente, se desconocen los factores que transforman una región del cerebro normal en epiléptico, por lo que el estudio de animales que presentan epilepsia resulta muy útil para el conocimiento de la fisiopatología de este grupo de enfermedades. El modelo animal más utilizado para estudiar la epilepsia es el modelo de estado epiléptico. Para provocar el estatus epiléptico, se utilizan diferentes agentes convulsivos como el ácido kaínico, la pilocarpina y el pentilentetrazol (PTZ) para inducir estatus epiléptico caracterizado por crisis tónico-clónicas que no ceden (Beltramino, *et al.*, 2010).

Los modelos experimentales de epilepsia son esenciales en la investigación de los procesos fisiopatológicos de las crisis epilépticas y las diferentes epilepsias. Generalmente, estos modelos son utilizados para estudiar la fisiología neuronal, evaluar nuevas drogas potencialmente antiepilépticas e investigar los mecanismos básicos de la epilepsia humana, algunos de los principales modelos son los siguientes (Bramasco, *et al.*, 2004):

1. Crisis inducidas por ácido kaínico: Es un modelo experimental para inducir epilepsia de forma aguda o crónica, consiste en la inyección intracerebral o parenteral de ácido kaínico, es utilizado para investigar crisis focales que se generan en el sistema límbico.
2. Modelo de Pilocarpina: Este modelo es utilizado para provocar la epilepsia del lóbulo temporal, estatus epiléptico y para los estudios a largo plazo de la epileptogénesis crónica, el tratamiento con pilocarpina en ratas induce pérdidas neuronales de diferentes magnitudes en el hipocampo.
3. Modelo de bicucullina: Induce estatus epilépticos y se encuentra entre los primeros modelos experimentales en ser utilizados para valorar los cambios asociados con convulsiones, sirve como modelo de epilepsia focal aguda.
4. Modelo de electrochoques: Induces estatus epilépticos y se utilizan en la evaluación de nuevos fármacos potencialmente antiepilépticos.
5. Modelo *kindling*: Se utiliza para inducir modelos experimentales de crisis parciales crónicas y ha sido particularmente útil para desencadenar crisis límbicas en ratones y gatos.
6. Modelo de penicilina: La administración de penicilina directamente en la corteza cerebral induce crisis parciales agudas.

7. Modelo de hidróxido de aluminio: Se aplica de forma local ya sea cortical o límbica y es uno de los modelos de epilepsia mejor estudiados en monos.

Sin embargo el pentilentetrazol es el modelo de primera elección para la investigación de fármacos con efecto anticonvulsivante ya que es un modelo fácil de usar y las crisis producidas generan baja mortalidad. A nivel bioquímico el PTZ es un antagonista no competitivo de los receptores GABA_A. Las manifestaciones conductuales causadas por el PTZ lo hacen un modelo de crisis generalizadas (crisis de ausencia, cuando se emplean dosis bajas del PTZ [20–30 mg/kg de peso]; o crisis tónico- clónicas, con dosis altas [40 a 100 mg/kg de peso. Las manifestaciones conductuales convulsivas son dependientes de la edad: las crisis tónico clónicas son observadas durante todo el desarrollo mientras que las crisis clónicas son limitadas durante las dos primeras semanas postnatales de vida (López-Meráz, *et al.*, 2011).

4. Gabapentina

La gabapentina (GBP) es un anticonvulsivo con efecto agonista GABAérgico que fue desarrollado inicialmente para facilitar la transmisión inhibitoria y frenar la actividad comicial². Los estudios farmacológicos revelaron que se comportaba como un potente agente antiepiléptico a pesar de que carecía de la mayoría de sus esperadas acciones sobre el GABA: aunque podía aumentar su síntesis y liberación, no se unía a los receptores GABA_A o GABA_B, no afectaba al metabolismo ni a la recaptación del GABA endógeno y, lo más importante, sus acciones no se bloqueaban por antagonistas selectivos de ambos tipos de receptores (Baños, *et al.*, 2002).

La gabapentina fue aprobada en Estados Unidos por la Administración de Alimentos Medicamentos (FDA) el 30 de diciembre de 1993, para la terapia adyuvante en el tratamiento de

² Conjunto de síntomas de disfunción cerebral que producen una descarga hipersincrónica o paroxística de un grupo de neuronas, hiperexcitables, localizadas en el cortex cerebral también denominada actividad epiléptica.

convulsiones, con y sin generalización secundaria, en pacientes mayores a 12 años (Contreras, *et al.* 2014). La FDA aprobó la Terapia complementaria para convulsiones parciales en niños de 3 a 12 años en octubre de 2000 y la indicación para el tratamiento para neuralgia en adultos en mayo de 2004 (Mack, 2003). La gabapentina es un aminoácido cíclico que existe en el PH fisiológico como un *zwitterion*³, y puesto que está doblemente cargada su permeabilidad a las barreras de la membrana celular es baja. Sin embargo, al igual que otros aminoácidos, la GBP es un sustrato del denominado sistema de transporte L-aminoácidos y de neuronas y astrocitos (Boden *et al.*, 1998).

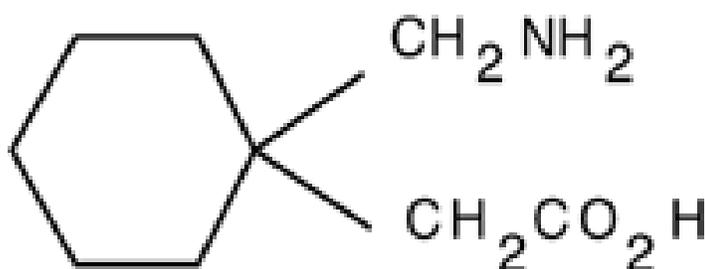


Fig. 2. Estructura de la GBP. Es un análogo estructural de GABA con un anillo de ciclohexano incorporado. Tomado de Rose *et al.*, (2002).

La gabapentina es un antiepiléptico estructuralmente similar al aminoácido gamma-aminobutírico (GABA), aunque su mecanismo de acción difiere del mismo. Mientras que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica, la GBP es liposoluble y ha demostrado que penetra en el sistema nervioso central. La gabapentina es un fármaco del cual se dispone actualmente de una amplia experiencia clínica y que ha demostrado eficacia en terapia añadida en diversos ensayos clínicos, teniendo como punto diana la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio controlados por voltaje (López-Trigo, *et al.*, 2002; Offord, *et al.*, 2016).

³Proviene del alemán "zwitter" "híbrido" y se refiere a un compuesto químico que es eléctricamente neutro pero que tiene cargas formales positivas y negativas sobre átomos diferentes.

El tiempo de absorción de la gabapentina dependerá de la vía de administración que se utilice, en el caso del uso oral en humanos la GBP se absorbe de forma rápida, las concentraciones séricas máximas se alcanzan en un lapso de 2 a 3 horas. La gabapentina no se fija a proteínas y no se metaboliza por lo que se excreta sin alteraciones en orina. La vida media de eliminación es de 5 a 7 horas en promedio (Hollander, *et al.*, 2007).

La gabapentina ejerce acciones farmacológicas en diferentes estructuras que participan en la transmisión nociceptiva. También ejerce acciones sobre la transmisión excitatoria por glutamato o inhibitoria por GABA (Villarejo, 1998). La unión a canales de calcio y la activación de canales de potasio pueden tener papel relevante en la disminución de la hiperexcitabilidad presente en las condiciones clínicas en que se utiliza (Baños, *et al.*, 2002).

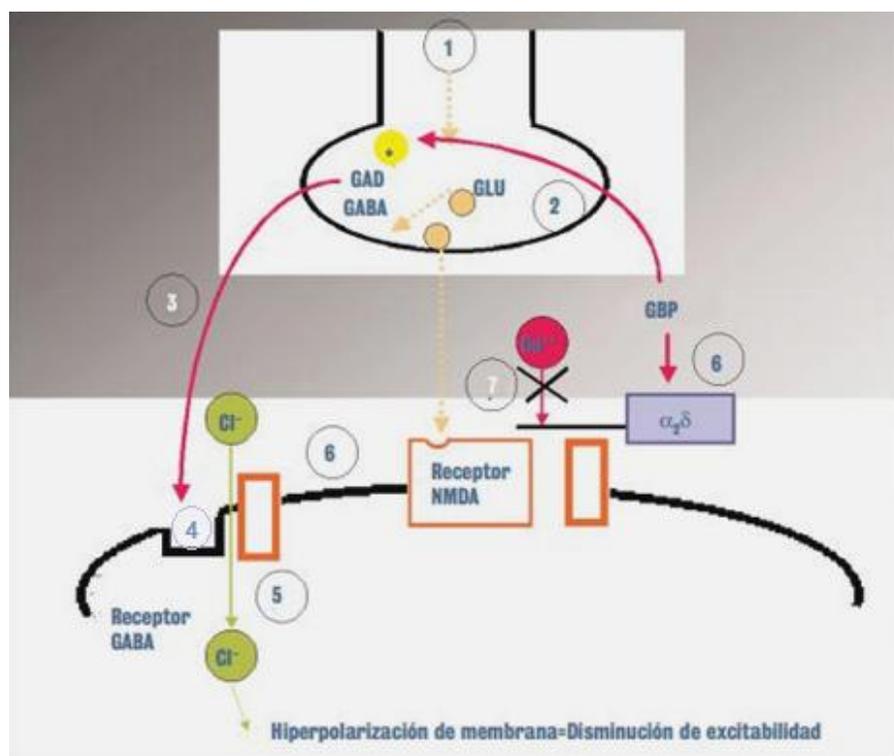


Fig. 3. Mecanismo de acción de la GBP en la sinápsis gabaérgica. 1. Hiperactividad eléctrica de la fibra C. 2. La GBP aumenta la actividad del GAD que transforma el glutamato en GABA. 3. Aumento de la liberación de GABA que va a ocupar el receptor postsináptico. 4. Apertura del canal de ión cloro (Cl⁻). 5. Entrada del (Cl⁻). 6. La GBP se une a la subunidad α₂δ. 7. La unión GBP produce el bloqueo del canal del Ca⁺⁺. Tomada de Hernández, *et al.*, 2005.

5. Epilepsia y sueño

Los vínculos posibles entre epilepsia y sueño incluyen desde la oscilación circadiana de algunos síndromes epilépticos (varios de ellos con manifestaciones restringidas al sueño), el impacto en el curso de la epilepsia por privación de sueño, la coexistencia de afecciones como la apnea del sueño, el efecto de los medicamentos antiepilépticos en el nivel de vigilancia diurna y en la calidad del sueño nocturno, la fragmentación del sueño por crisis nocturnas frecuentes, los cambios en la expresión de las descargas epileptiformes durante el sueño, entre otros (Godoy *et al.*, 2007).

Desde un punto de vista fisiopatológico existe un elemento central en la epilepsia que modifica la arquitectura del sueño y es la hiperexcitabilidad e hipersincronización de grupos neuronales, ello constituye la base tanto de las descargas interictales como de las crisis mismas (Santín, 2013).

Gibbs y Gibbs en 1947 observaron en 500 pacientes que mientras 36% presentaban descargas epileptiformes interictales en vigilia, 82% lo hacían durante el sueño, comprobando que el sueño activa focos independientes en algunos pacientes, y subrayaron que la probabilidad de activar descargas epileptiformes interictales era alta en pacientes con crisis psicomotoras y menor en aquellos con *petit mal*. El sueño lento activa las descargas epileptiformes interictales en las epilepsias parciales, así lo comprobó Gloor en 1958 en 300 pacientes, de los cuales 57% tenían más descargas epileptiformes interictales durante el sueño. Asimismo Niedermeyer y Rocca en 1972 por su parte vieron que alrededor del 30% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria tenían descargas epileptiformes interictales sólo durante el sueño (Viteri, 2007).

6. Escala de Racine

La escala original de Racine R. (1972) mide la intensidad de las crisis convulsivas provocadas por modelos animales de epilepsia, clasifica el grado de severidad en 5 fases descritas a partir de sus experimentos bajo un modelo de estimulación eléctrica. De manera conductual podemos observar las características conductuales en la rata (Mondragón, 2009). (**Fig. 4**):

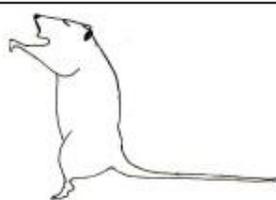
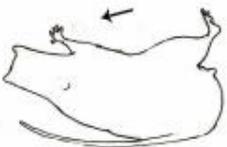
Estado 0	No hay respuesta	
Estado 1	Mioclónicas faciales y movimientos de masticación, “ausencias” (estasis sin movimiento de vibrisas ni responsividad a estímulos ambientales).	
Estado 2	Movimientos clónicos de la cabeza (jalones y/o movimientos repetitivos en U o en V), sacudidas de perro.	
Estado 3	Clonus unilateral de los miembros delanteros seguido por clonus contralateral.	
Estado 4	Erguimiento y sacudida de miembros delanteros.	
Estado 5	Contracciones tónicas y clónicas generalizadas, pérdida del control postural y caída.	

Fig. 4. Las fases de los estados convulsivos en la rata, van desde los movimientos de masticación y mioclónías faciales hasta las contracciones tónicas y clónicas generalizadas, tomado de Mondragón, (2009).

7. Justificación

Los modelos experimentales animales, no sólo permiten reconocer la evolución de la enfermedad a partir de distintos tratamientos farmacológicos que se han desarrollado, sino también conocer el impacto de tales fármacos en procesos cognitivos de los sujetos. Todo ello facilita el desarrollo de fármacos más efectivos o la creación de nuevos tratamientos.

La epilepsia es una enfermedad que repercute en el déficit de distintos aspectos cognitivos y procesos neurofisiológicos como es el sueño, alterando cuantitativa y cualitativamente al mismo, es por ello que se ha decidido utilizar un fármaco antiepiléptico que además de disminuir los síntomas de la enfermedad también es probable que pueda normalizar los patrones de sueño alterados. Se pretende estudiar el efecto de la gabapentina sobre las alteraciones del sueño inducidas por las crisis convulsivas provocadas por PTZ.

8. Pregunta de investigación

¿Qué efecto ejerce la gabapentina sobre los patrones de sueño alterados por epilepsia inducida con PTZ?

9. Hipótesis

Hipótesis general

La administración de gabapentina ejercerá un efecto protector sobre las alteraciones en el sueño inducidas por las crisis convulsivas provocadas por pentilentetrazol.

Variable independiente: Dosis de gabapentina

Variable dependiente: Efecto protector en el sueño

Hipótesis específicas

- 1) Las crisis convulsivas provocadas por pentilentetrazol inducirán alteraciones en el sueño.
- 2) La administración de diferentes dosis de gabapentina ejercerá un efecto sobre las alteraciones de sueño.

10. Objetivos

Objetivo general

- Analizar el efecto de la gabapentina sobre las alteraciones del sueño inducidas por las crisis convulsivas provocadas por pentilentetrazol.

Objetivos específicos

- 1) Analizar las alteraciones del sueño inducidas por las crisis convulsivas provocadas por pentilentetrazol.
- 2) Analizar el efecto de 3 diferentes dosis de gabapentina sobre estas alteraciones del sueño.

11. Método

11.1 Sujetos

El estudio se realizó con 32 ratas macho adultas pertenecientes a la cepa Wistar, de 90-120 días, con un peso de 300 a 400 gr. Los animales fueron obtenidos del Bioterio de la Facultad de Psicología, UNAM, en donde se mantuvieron en condiciones de temperatura e iluminación constantes y con acceso a agua y comida *ad libitum*. Posteriormente se trasladaron a una cámara sonoamortiguada a temperatura ambiente de 21-26°C durante 8 días con un periodo de luz-oscuridad de 8:00 a.m. a 20:00 p.m. iniciando el encendido de luz a las 8:00 a.m.

11.2 Materiales

Material para cirugía, electrodos elaborados de punta de aguja para el registro de EEG, EOG y EMG, pentobarbital sódico como anestésico, gabapentina, pentilentetrazol, jeringas, acrílico dental y tornillos miniatura. Se utilizó además un polígrafo marca Grass, papel, tinta para el registro polisomnográfico y una PC con el programa estadístico SPSS Versión 22.

11.3 Procedimiento

11.3.1. Cirugía e implantación de electrodos

Cada sujeto fue anestesiado con pentobarbital sódico (50 mg/kg) vía intraperitoneal y una vez que los animales estaban anestesiados, fueron preparados para la colocación de los electrodos (**Fig. 5**). Se les implantaron electrodos de acero inoxidable de 5mm de longitud para registro crónico. Se colocaron un par de electrodos sobre la región cortical de los lóbulos frontales a 3 mm de Bregma y otro par sobre los lóbulos occipitales a 5 mm de Bregma, con 3 mm 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) y uno más paralelo a éste como referencia (**Fig. 6**). Asimismo se colocaron un par de electrodos de alambre de cobre en los músculos de la nuca para el registro de la actividad muscular (EMG).

Se colocó un tornillo de acero inoxidable en el hueso del cráneo sin traspasar sobre la región cortical de los lóbulos occipitales para fijar mejor el cemento acrílico y evitar futuros desprendimientos del conector.

Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura, a través de alambres aislados eléctricamente de 10 mm de longitud, el conector fue fijado al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico dental.

Los animales se dejaron recuperar de la intervención quirúrgica una semana en una cámara sono/amortiguada con un régimen de luz- oscuridad de 12 horas y con acceso de agua y comida *ad libitum* (**Fig. 7**).

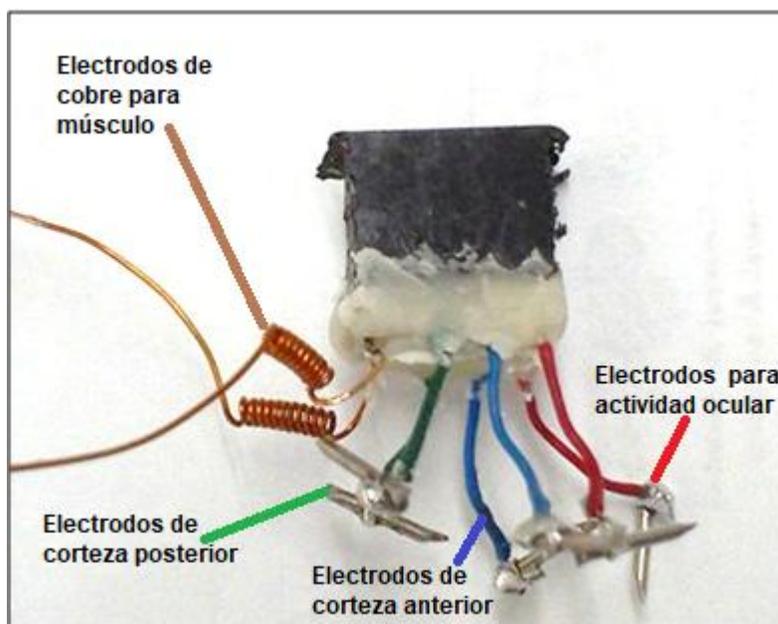


Fig. 5. Conector miniatura con 6 electrodos elaborados de punta de aguja de 10 mm de longitud y 2 electrodos de alambre de cobre.

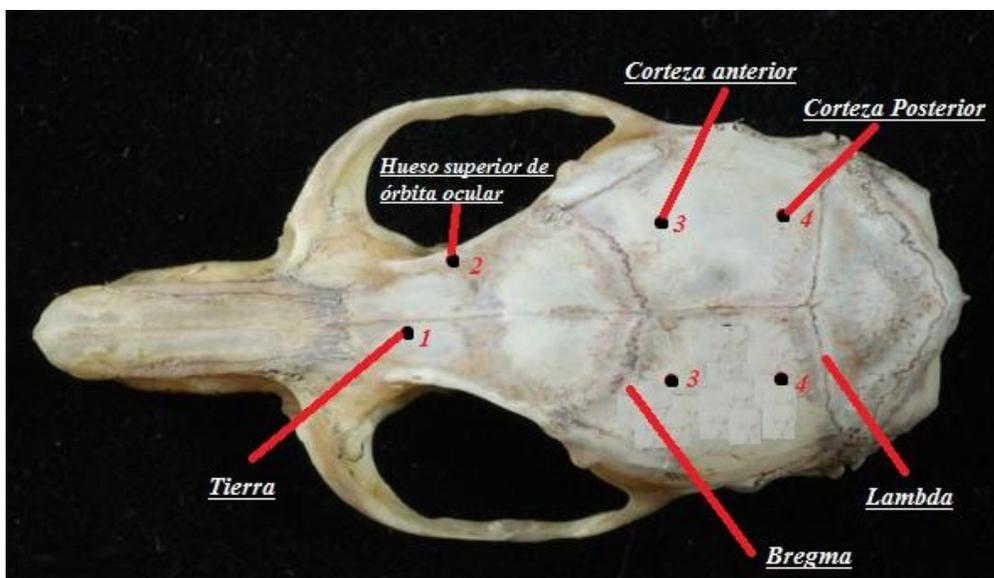


Fig. 6. Cráneo de rata donde se observa los sitios de colocación de los electrodos. 1 es el punto donde se colocó el electrodo tierra. 2 es el punto dónde se colocó el electrodo para registro de la actividad eléctrica del ojo derecho (EOG). En los puntos 3 se colocaron los electrodos para registrar la actividad eléctrica (EEG) de la corteza anterior (CA) y en los puntos 4 se colocaron los electrodos para registrar la actividad eléctrica (EEG) de la corteza posterior (CP).



Fig. 7. Rata implantada con 8 electrodos para el registro polisomnográfico después del periodo de recuperación post cirugía.

11.3.2. Administraciones farmacológicas y registro polisomnográfico

Las ratas macho fueron divididas en cuatro grupos de ocho sujetos cada uno. Se obtuvo el registro de la actividad polisomnográfica por medio de un polígrafo marca Grass modelo 7 a una velocidad del papel de 2.5 mm por segundo durante 9 horas continuas en un horario de 10:00 a.m.-7:00 p.m durante 3 días de registro.

Tabla 6: Organización del registro polisomnográfico de los 4 diferentes grupos.

Grupo	Día 1	Día 2	Día 3
Grupo control	Línea base	Solución salina 2.5 ml/kg (i.p.*) + Pentilentetrazol 50 mg/kg (s.c.*)	Registro post
Dosis baja	Línea base	Gabapentina 15 m.g./kg (i.p.) + Pentilentetrazol 50 mg/kg (s.c.)	Registro post
Dosis media	Línea base	Gabapentina 30 m.g./kg (i.p.) + Pentilentetrazol 50 mg/kg (s.c.)	Registro post
Dosis alta	Línea base	Gabapentina 60 m.g./kg (i.p.) + Pentilentetrazol 50 mg/kg (s.c.)	Registro post

El tiempo de espera para la aplicación de PTZ después de la administración de solución salina o GBP fue de 30 minutos. Dosis, vía de administración y tiempo entre fármacos tomadas de Haugvicova y Mares, (1997). * i.p.: Intraperitoneal. **s.c.: Subcutáneo

12. Análisis de resultados

Se llevaron a cabo análisis descriptivos de la duración promedio de cada estado de vigilia en cada uno de los grupos: Control, dosis baja, dosis media y dosis alta así como la descripción de la actividad electrográfica asociada a los distintos estados de severidad de las crisis epilépticas.

En los análisis estadísticos inferenciales que se realizaron se utilizó un ANOVA mixto con un factor intra-sujetos (i.e. Días) y otro entre-sujetos (i.e. Dosis de gabapentina), con el objetivo de evaluar si existían diferencias en la duración total de las fases de vigilia, sueño lento y MOR para cada uno de los días de registro para cada grupo, a su vez se evaluó si existían diferencias entre cada uno de los grupos para cada día de registro.

A partir de las diferencias significativas encontradas con el ANOVA mixto, se evaluaron los efectos específicos a través de la prueba de Tukey, para comparar las diferencias entre grupos por cada día del registro.

13. Resultados

13.1 Día 1. Línea base

Día 1: Durante el día 1 todas las ratas de los 4 grupos presentaron las conductas estereotipadas según lo describió Racine (1972) las cuales son 13: Levantamiento soportado, levantamiento no soportado, beber, comer, caminar, lamer, rascar, asearse de cara, asearse el cuerpo, asearse los genitales, husmear, permanecer inmóvil despierta y acostarse. Asimismo la actividad eléctrica cerebral se caracterizó por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, en la actividad registrada en el EOG se observaron movimientos oculares correspondientes con sus conductas y en el EMG se observó actividad intensa correspondiente al estado de la vigilia (**fig. 8**) el tiempo total promedio de esta fase fue de 241.97 minutos de un total de 540 minutos de registro.

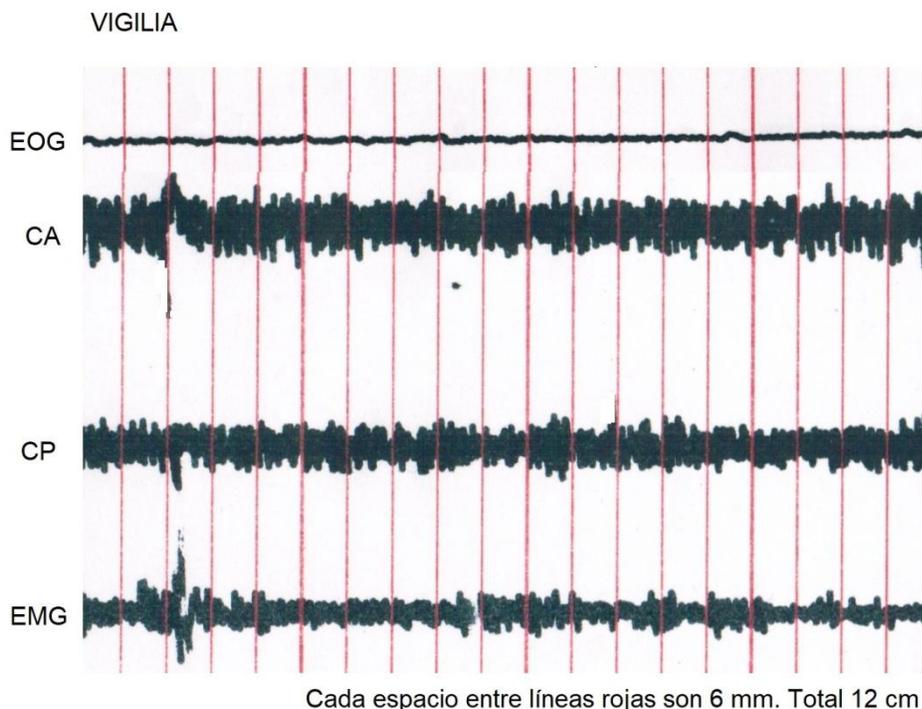


Fig. 8. Registro poligráfico del estado representativo de la vigilia. EOG: electrooculograma, CA corteza anterior, CP corteza posterior y EMG electromiograma. Se observa actividad cortical rápida y de baja amplitud y espigas en la actividad muscular correspondiente con la vigilia.

Durante SL las ratas de los 4 grupos presentaron ausencia de movimientos corporales, ojos cerrados manteniéndose siempre sobre su vientre y sus cuatro patas flexionadas y en algunos casos adoptando alguna postura especial inclinando la cabeza hacía el tórax. La actividad eléctrica cerebral se lentificó e incrementó su amplitud, en el EMG se observó disminución en cuando a la amplitud y para el caso del EOG desaparecieron los potenciales generados por los movimientos oculares. El tiempo total promedio de esta fase fue de 248.70 minutos de un total de 540 minutos de registro, (**fig. 9**).

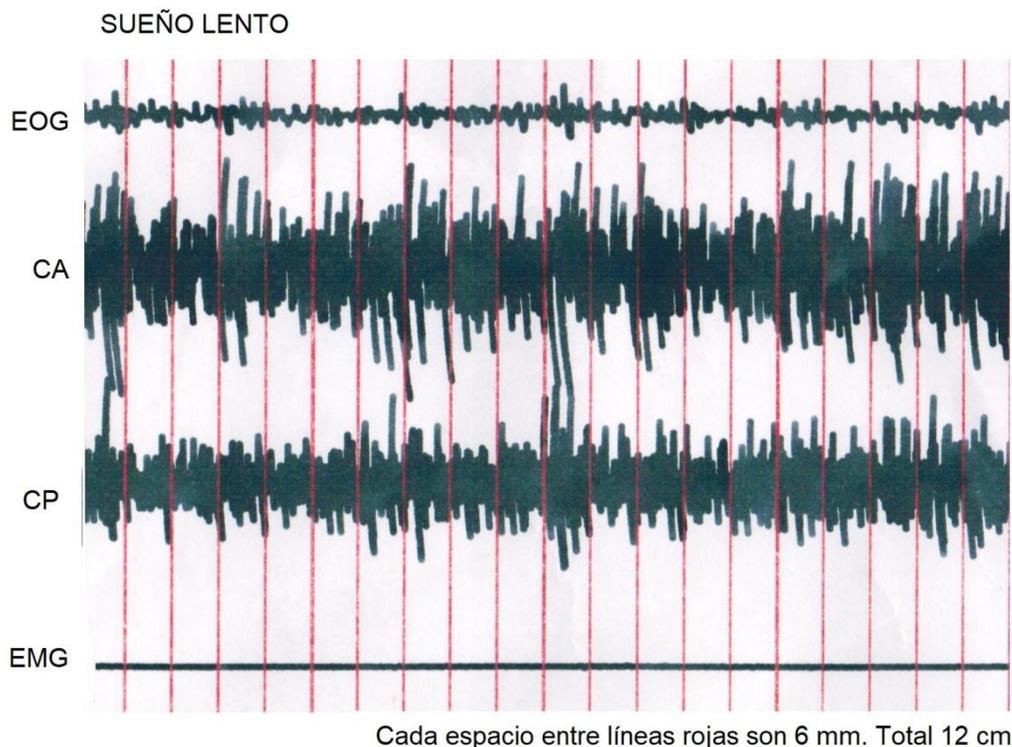


Fig. 9. Registro poligráfico del estado representativo de la fase de SL. EOG: Electrooculograma, CA: Corteza anterior, CP: corteza posterior y EMG: electromiograma. Se observa actividad cortical lenta y de gran amplitud correspondiente a la fase de sueño lento. Asimismo se aprecia atonía muscular correspondiente al estado de inactividad.

Durante la fase de sueño MOR a nivel conductual se apreció que todas las ratas de los 4 grupos presentaron movimientos oculares rápidos, al mismo tiempo que contracciones esporádicas de las patas, cola y vibrisas. La actividad eléctrica cerebral fue rápida y de baja amplitud. La actividad del EMG disminuyó y en el caso de la actividad del EOG presentaron ráfagas de movimientos oculares. El tiempo promedio total de esta fase fue de 49.26 minutos de un total de 540 minutos de registro (**fig. 10**). Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 29.94 durante las 9 horas de registro.

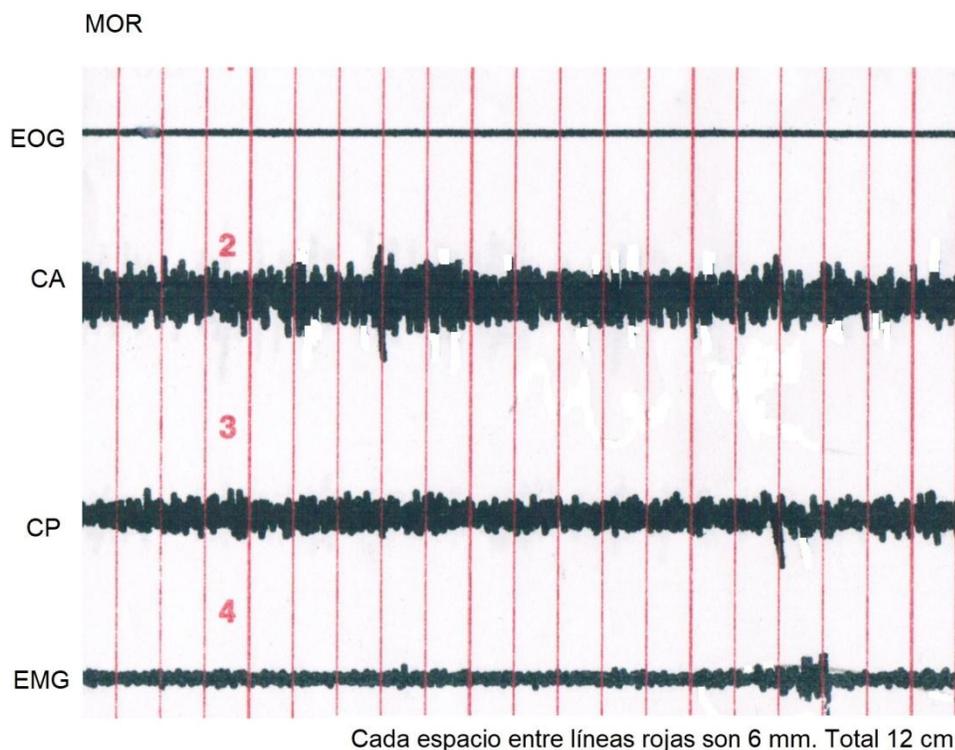


Fig. 10. Registro poligráfico del estado representativo de la fase MOR. EOG: Electrooculograma, CA: Corteza anterior, CP: corteza posterior y EMG: electromiograma. Se aprecia actividad cortical rápida y de baja amplitud, relacionada a la fase de movimientos oculares rápidos, también se observan ráfagas en las actividades ocular y muscular asociadas a esta fase.

13.2 Prueba farmacológica

Grupo 1 control: Durante el segundo día de registro después de la administración vía intraperitoneal de solución salina y de la administración de pentilentetrazol (convulsionante), la duración promedio de la fase de vigilia fue de 399.26 minutos, de sueño lento fue de 128.73 minutos y de sueño MOR fue de 12 minutos de un total de 540 minutos de registro (**fig. 15**). Asimismo se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 14.87 minutos durante los 540 minutos de registro (**fig. 22**). Durante la observación conductual de las crisis epilépticas en estado de vigilia se presentaron primordialmente crisis que exhibían todos los estados de la escala de Raccine (1972), electrográficamente la actividad epileptogénica se presentó de la siguiente manera (**fig. 11**):

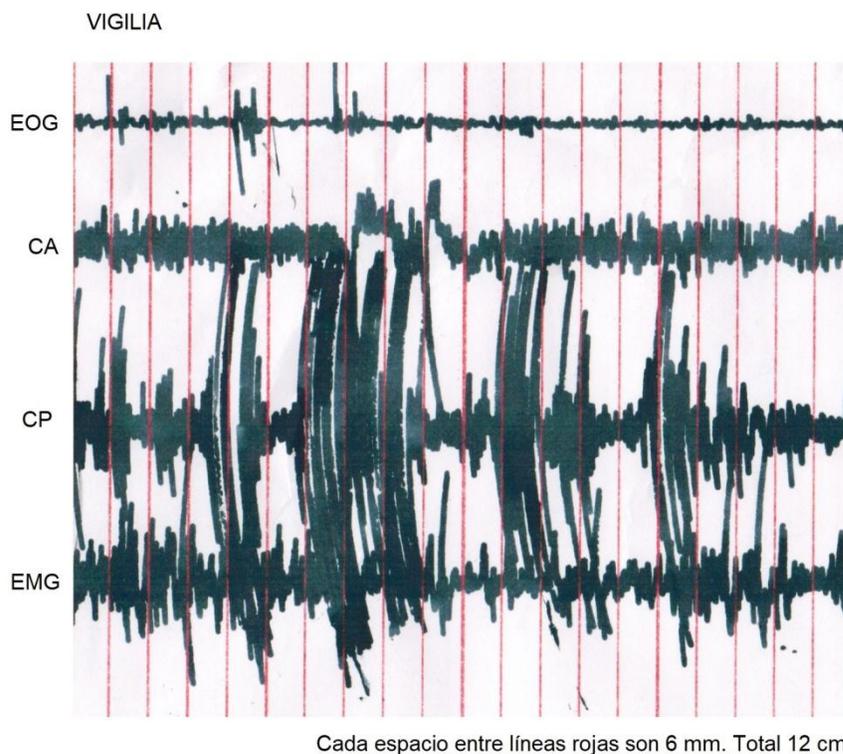


Fig. 11. Registro poligráfico de la vigilia después de la administración de los fármacos solución salina y convulsionante (PTZ). EOG: Electrooculograma, CA: Corteza Anterior, CP: Corteza Posterior y EMG: Electromiograma. Se puede observar actividad epileptiforme en CA y CP asimismo actividad eléctrica en el músculo relacionada a la crisis epiléptica. Se observa actividad en el canal de registro del ojo asociada a una crisis epiléptica de estado 5.

Grupo 2 dosis baja: Durante el segundo día de registro después de la administración vía intraperitoneal de gabapentina (antiepiléptico) y de la administración de penilentetrazol (convulsionante), la duración promedio del estado de vigilia fue de 245.15 minutos, de sueño lento fue de 230.7 minutos y de sueño MOR fue de 64.45 minutos de un total de 540 minutos de registro (**fig. 16**). Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 25.25 durante las 9 horas de registro (**fig. 22**). Durante la observación conductual de las crisis epilépticas en estado de vigilia se encontró que se presentaron primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibrisas, ni responsividad a estímulos ambientales), 2 (movimientos clónicos de la cabeza como jalones o movimientos repetitivos en U o en V y sacudidas de perro), 3 (clonus unilateral de los miembros delanteros

seguido por clonus contralateral), 4 (erguimiento y sacudida de miembros delanteros) y 5 (contracciones tónicas y clónicas generalizadas, así como pérdida del control postural y caída según la escala de Racine (1972), electrográficamente la actividad epileptogénica se presentó de la siguiente manera (**fig. 12**):

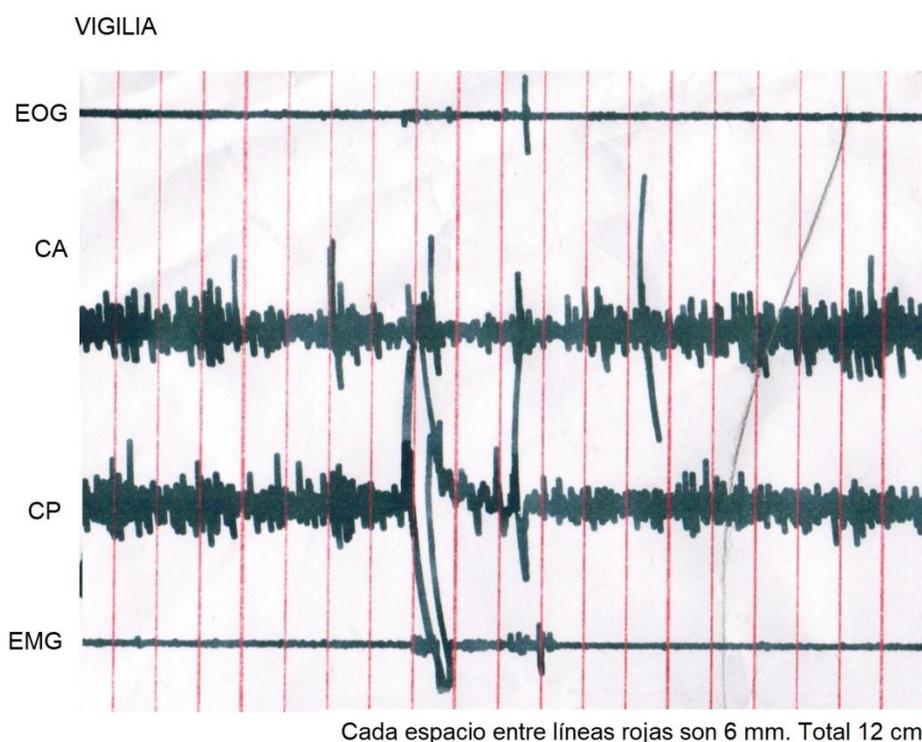


Fig. 12. Registro poligráfico de la vigilia después de la administración de los fármacos antiepiléptico (gabapentina_{DOSIS BAJA}) y convulsionante (PTZ). EOG: Electrooculograma, CA: Corteza Anterior, CP: Corteza Posterior y EMG: Electromiograma. Se puede observar actividad epileptiforme en CA y CP. No se presenta actividad muscular en razón de que la crisis es de ausencia correspondiente a estado 1.

Grupo 3 dosis media: Durante el segundo día de registro después de la administración vía intraperitoneal de gabapentina (antiepiléptico) y de la administración de penilentetrazol (convulsionante), la duración promedio del estado de vigilia fue de 202.78 minutos, de sueño lento fue de 268.01 minutos y de sueño MOR fue de 69.2 minutos de un total de 540 minutos de

registro (**fig. 17**). Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 27 durante las 9 horas de registro. Durante la observación conductual de las crisis epilépticas en estado de vigilia se presentaron primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibrisas, ni responsividad a estímulos ambientales), 2 (movimientos clónicos de la cabeza como jalones o movimientos repetitivos en U o en V y sacudidas de perro) y 3 (clonus unilateral de los miembros delanteros seguido por clonus contralateral) según la escala de Racine (1972), electrográficamente la actividad epileptogénica se presentó de la siguiente manera (**fig. 13**):

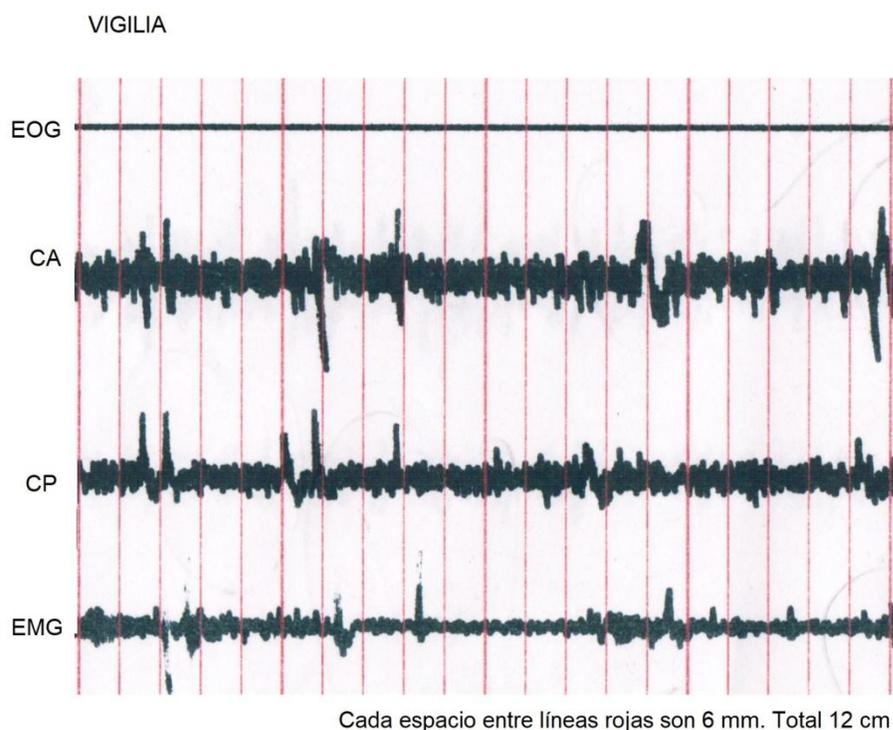


Fig. 13. Registro poligráfico de la vigilia después de la administración de los fármacos antiepiléptico (gabapentina DOSIS-MEDIA) y convulsionante (PTZ). EOG: Electrooculograma, CA: Corteza Anterior, CP: Corteza Posterior y EMG: Electromiograma. Se puede observar actividad epileptiforme en CA y CP.

Grupo 3 dosis alta: Durante el segundo día de registro después de la administración vía intraperitoneal de gabapentina (antiepiléptico) y de la administración de penilentetrazol (convulsionante), la duración promedio de la fase de vigilia fue de 181.1 minutos, de sueño lento fue de 283 minutos y de sueño MOR fue de 75.89 minutos de un total de 540 minutos de registro (**fig. 18**). Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 31.25 durante las 9 horas de registro (**fig. 22**). Durante la observación conductual de las crisis epilépticas en estado de vigilia se presentaron primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibrisas, ni responsividad a estímulos ambientales) y 2 (movimientos clónicos de la cabeza como jalones o movimientos repetitivos en U o en V y sacudidas de perro) según la escala de Racine (1972), electrográficamente la actividad epileptogénica se mostró como se observa en la (**fig. 14**). Es importante destacar que durante el estado de vigilia se llegó a presentar disociación electrográfica observando actividad eléctrica cerebral de gran amplitud y frecuencia lenta. Tal fenómeno se describe como una encefalopatía tóxica en razón de que las dosis tóxicas de antiepilépticos promueven lentificación difusa en la actividad electrográfica (**fig. 14**) según Gil-Nagel y Iriarte (2001).

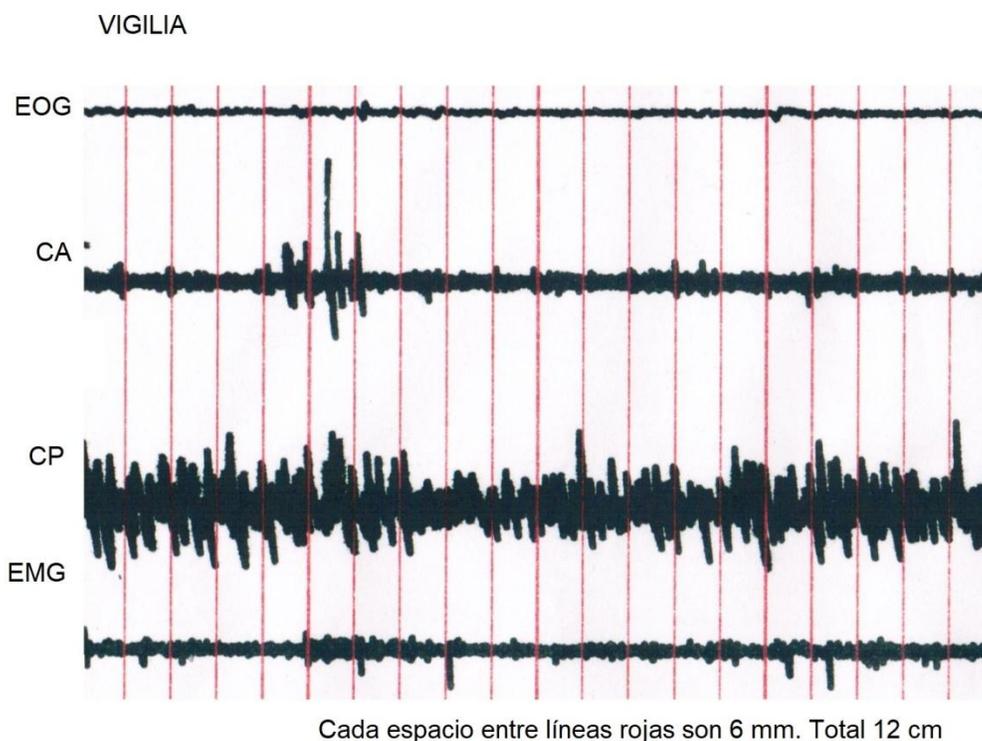


Fig.14. Registro poligráfico de la vigilia después de la administración de los fármacos antiepiléptico (gabapentina_{DOSIS-ALTA}) y convulsionante (PTZ). EOG: Electrooculograma, CA: Corteza Anterior, CP: Corteza Posterior y EMG: Electromiograma. Se puede observar actividad epileptiforme en CA y CP.

13.3 Día 3. Recuperación

Grupo 1 control: Durante el día 3 se observó una reducción considerable de las crisis epilépticas sin regresar a los valores del estado de línea base. En el EEG se presentó una reducción de trazos epileptiformes. El tiempo de vigilia promedio fue de 253.92 minutos, sueño lento 250.55 minutos y MOR 35.52 minutos del total de 540 minutos de registro. Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 42.62 durante las 9 horas de registro.

Grupo 2 dosis baja: Durante el día 3 se observó una reducción considerable de las crisis epilépticas, presentando primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibras, ni responsividad a estímulos ambientales), a nivel electrográfico también se presentó una reducción de trazos epileptiformes.

El tiempo de vigilia promedio fue de 240.725 minutos, sueño lento 237.79 minutos y MOR 63.69 minutos del total de 540 minutos de registro. Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 28.62 durante las 9 horas de registro.

Grupo 3 dosis media: Durante el día 3 se observó una reducción considerable de las crisis epilépticas, presentando primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibrisas, ni responsividad a estímulos ambientales), a nivel electrográfico también se presentó una reducción de trazos epileptiformes. El tiempo de vigilia promedio fue de 216.72 minutos, sueño lento 246.25 minutos y MOR 77.02 minutos del total de 540 minutos de registro. Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 35.71 durante las 9 horas de registro.

Grupo 4 dosis alta: Durante el día 3 se observó una reducción considerable de las crisis epilépticas, presentando primordialmente crisis de estado 1 (mioclonias faciales, movimientos de masticación, estaticidad muscular sin movimiento de vibrisas, ni responsividad a estímulos ambientales), a nivel electrográfico también se presentó una reducción de trazos epileptiformes. El tiempo de vigilia promedio fue de 177.25 minutos, sueño lento 286.80 minutos y MOR 75.94 minutos del total de 540 horas de registro. Se registró una frecuencia promedio de la fase MOR de 36.5 durante las 9 horas de registro.

Resultados de factor intra-sujetos: Días

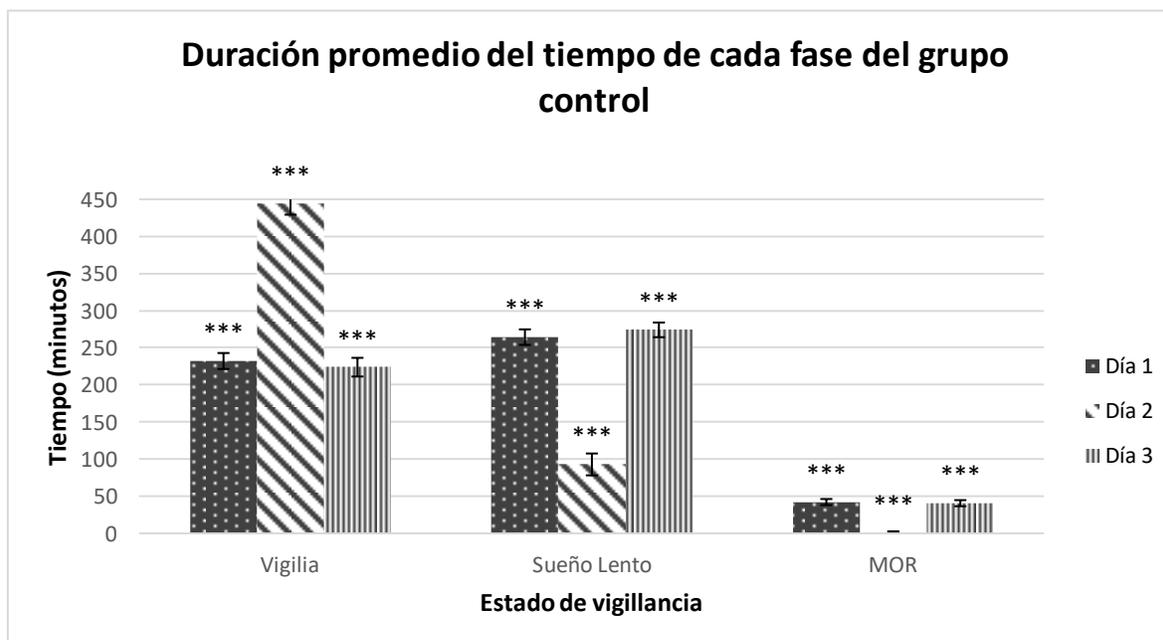


Fig. 15. Se presenta la duración promedio en minutos para los estados de vigilancia, sueño lento y MOR durante los 3 días de registro correspondiente al grupo control. ANOVA mixto $p < 0.05$.

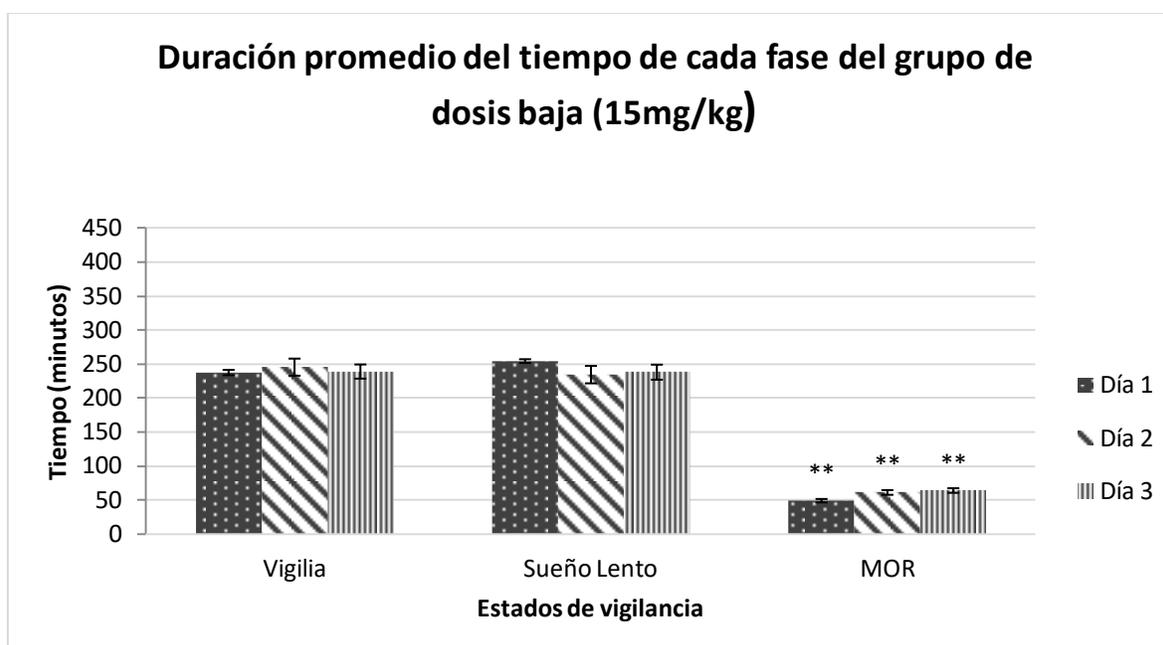


Fig. 16. Se presenta la duración promedio en minutos para los estados de vigilancia, sueño lento y MOR durante los 3 días de registro correspondiente a la dosis baja de gabapentina (15 mg/kg). ANOVA mixto $p < 0.05$.

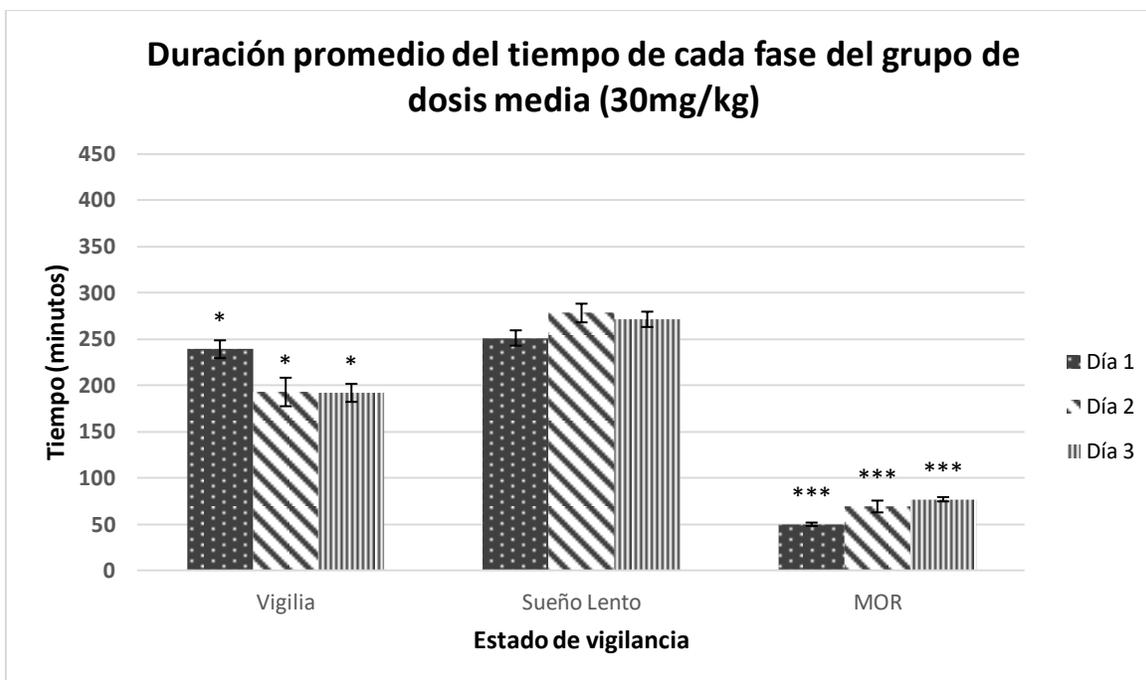


Fig. 17. Se presenta la duración promedio en minutos para los estados de vigiliacia, sueño lento y MOR durante los 3 días de registro correspondiente a la dosis media de gabapentina (30 mg/kg). ANOVA mixto $p < 0.05$.

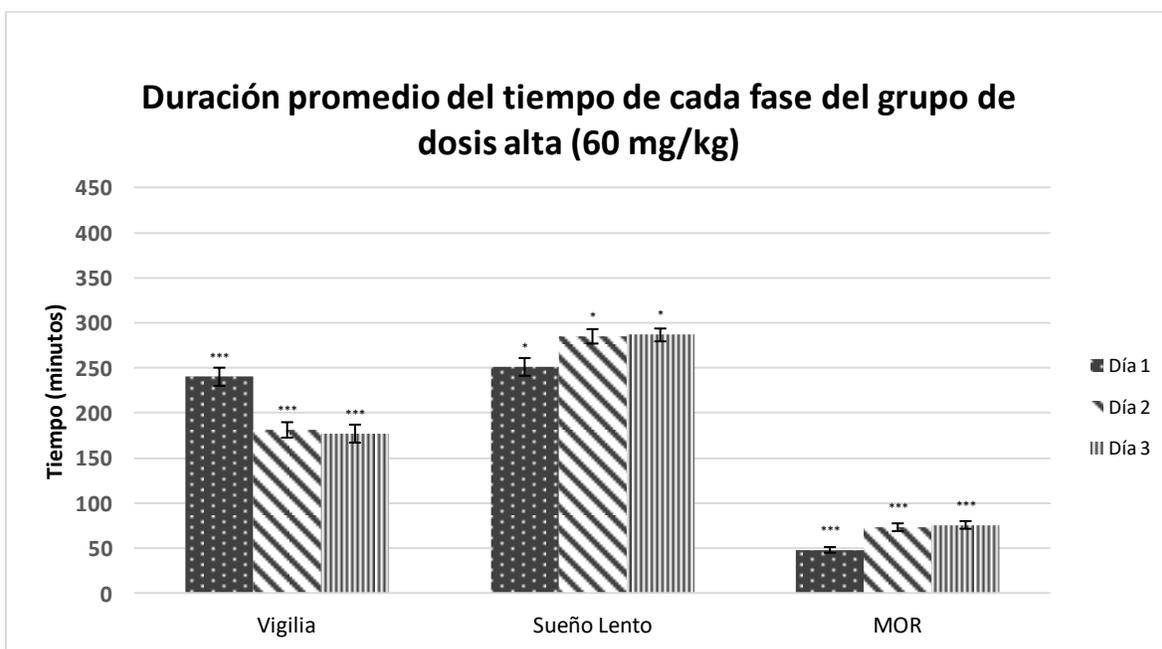


Fig. 18. Se presenta la duración promedio en minutos para los estados de vigiliacia durante los 3 días de registro correspondiente a la dosis alta de gabapentina (60 mg/kg). ANOVA mixto $p < 0.05$.

Se encontraron diferencias significativas para el factor intra-sujetos días de registro para el grupo control en la fase de vigilia $F_{(2,21)}= 94.73, p <0.05$, sueño lento $F_{(2,21)}= 73.46, p <0.05$ y MOR $F_{(2,21)}= 45.46, p <0.05$. Para el caso del grupo dosis baja no se encontraron diferencias significativas para la fase de vigilia $F_{(2,21)}= 1.86, p=0.83$ y sueño lento $F_{(2,21)}= 1.14, p=0.33$. Sin embargo en la fase MOR se encontraron diferencias significativas $F_{(2,21)}= 6.35, p <0.05$. En el grupo dosis media no se encontraron diferencias significativas durante la fase de sueño lento $F_{(2,21)}= 2.47, p=.10$, en el caso de las fases vigilia y MOR se halló diferencias significativas $F_{(2,21)}= 5.12, p <0.05$ y $F_{(2,21)}= 11.69, p <0.05$. Finalmente para el grupo dosis alta se encontraron diferencias significativas en las fases de vigilia $F_{(2,21)}= 13.64, p <0.05$, sueño lento $F_{(2,21)}= 5.69, p <0.05$ y MOR $F_{(2,21)}= 15.12, p <0.05$.

Resultados de factor entre-sujetos

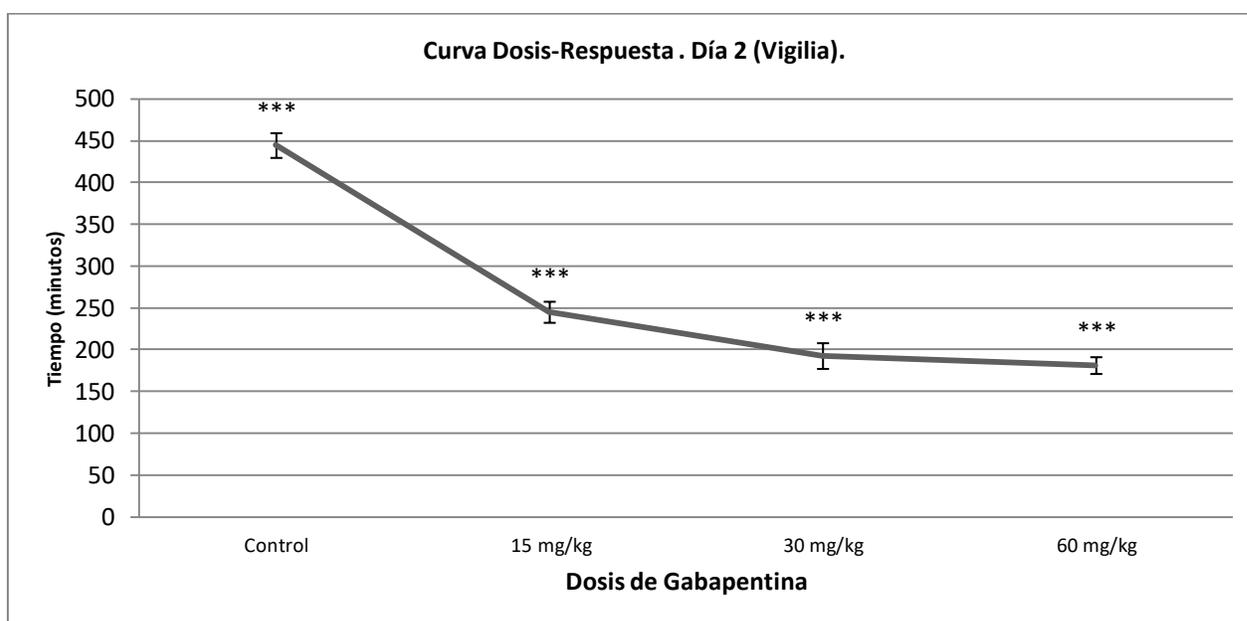


Fig. 19. Se presenta la duración promedio en minutos para la fase de vigilia durante los 540 minutos registrados posterior a la administración farmacológica de las 3 diferentes dosis. ANOVA mixto $p <0.05$.

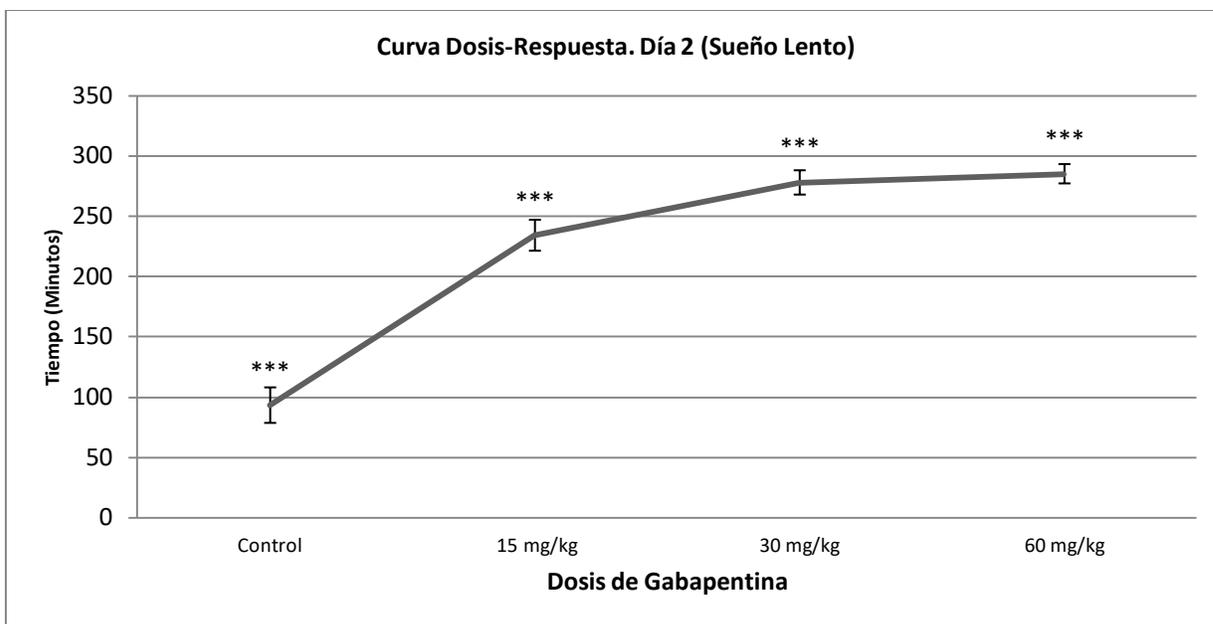


Fig. 20. Se presenta la duración promedio en minutos para la fase de Sueño Lento durante los 540 minutos registrados posterior a la administración farmacológica de las 3 diferentes dosis. ANOVA mixto $p < 0.05$.

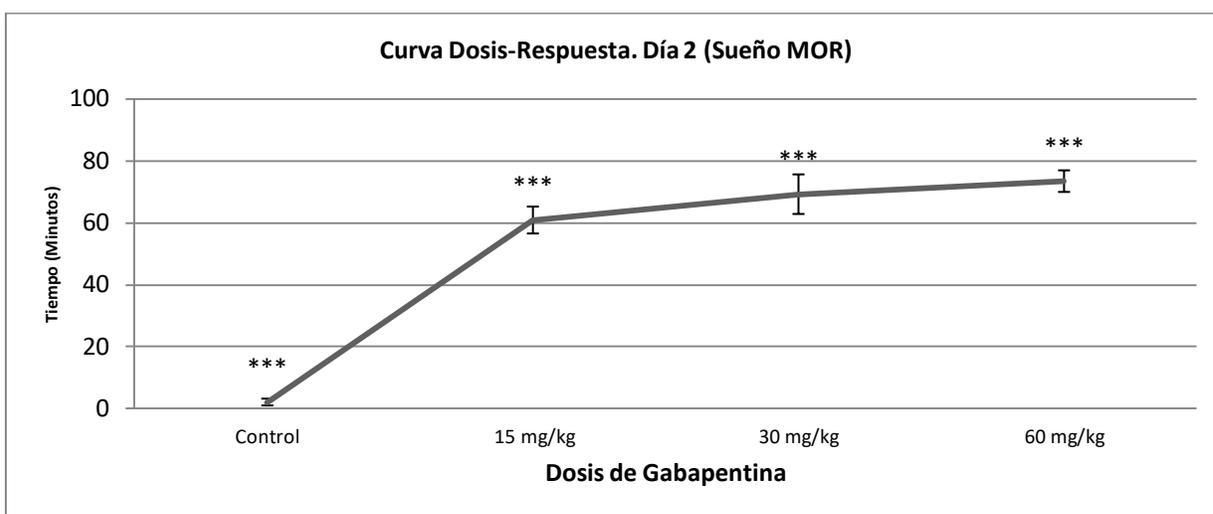


Fig. 21. Se presenta la duración promedio en minutos para la fase de Sueño MOR durante los 540 minutos registrados posterior a la administración farmacológica de las 3 diferentes dosis. ANOVA mixto $p < 0.05$.

No se encontraron diferencias significativas en el día 1 de línea base para la duración total de la fase de vigilia $F_{(3,28)} = 0.14$, $p = .93$, sueño lento $F_{(3,28)} = 0.59$, $p = .62$ y MOR $F_{(3,28)} = 1.20$, $p = .32$ entre los cuatro grupos (Control, Dosis baja, Dosis media y Dosis alta). Para el caso del día 2 de prueba farmacológica se encontraron diferencias significativas para el factor principal dosis entre los cuatro grupos en las fases de vigilia $F_{(3,28)} = 86.96$, $p < 0.05$, sueño lento $F_{(3,28)} = 58.06$, p

<0.05 y MOR $F_{(3,28)} = 60.67$, $p < 0.05$. Finalmente durante el día 3 de registro post se encontraron diferencias significativas para el factor principal dosis entre los cuatro grupos en las fases de vigilia $F_{(3,28)} = 6.97$, $p < 0.05$, sueño lento $F_{(3,28)} = 5.18$, $p < 0.05$ y MOR $F_{(3,28)} = 21.62$, $p < 0.05$.

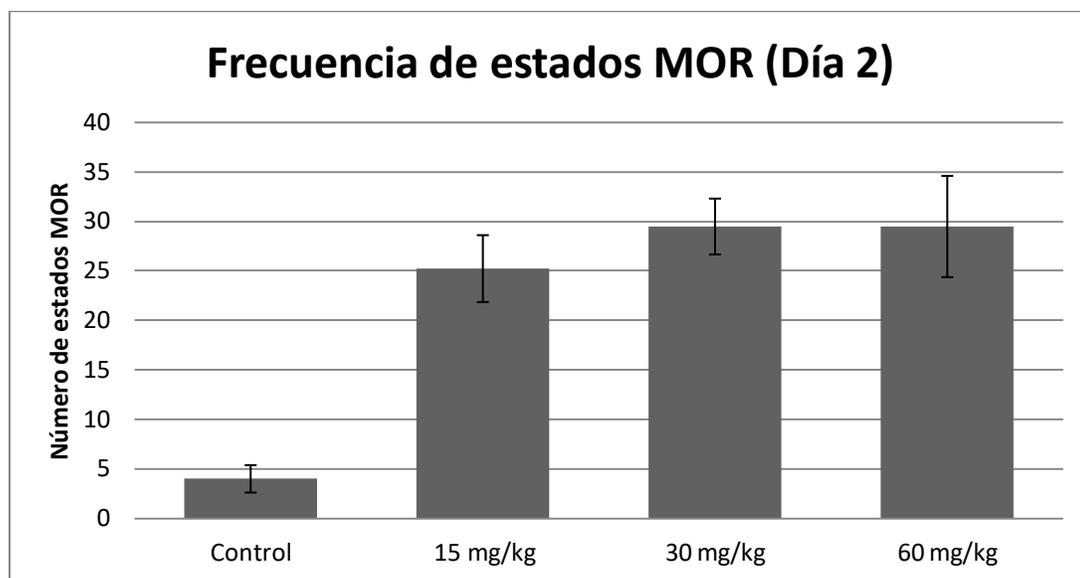


Fig. 22. Se presenta la frecuencia promedio de las fases de sueño MOR en las tres diferentes dosis de gabapentina.

Comparación de las diferencias entre grupos por cada día de registro a través de la prueba de Tukey:

Tabla: Día 1

Variable Dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error Estándar	<i>p</i>
Vigilia	Control	Dosis baja	-4.677	12.748	.983
		Dosis media	-6.310	12.748	.960
		Dosis Alta	-7.777	12.748	.928
	Dosis baja	Dosis Media	-1.633	12.748	.999
		Dosis Alta	-3.100	12.748	.995
	Dosis media	Dosis Alta	-1.467	12.748	.999
SL	Control	Dosis Baja	10.681	11.897	.806
		Dosis Media	13.723	11.897	.660
		Dosis Alta	13.481	11.897	.673
	Dosis Baja	Dosis Media	-1.633	12.748	.999
		Dosis Alta	-3.100	12.748	.995
	Dosis media	Dosis Alta	-.242	11.897	1.000
MOR	Control	Dosis Baja	-6.096	4.236	.487
		Dosis Media	-7.412	4.236	.318
		Dosis Alta	-5.704	4.236	.542
	Dosis baja	Dosis Media	-1.317	4.236	.989
		Dosis Alta	.392	4.236	1.000
	Dosis media	Dosis Alta	1.708	4.236	.977

La significancia que se consideró para el análisis fue de $p < 0.05$.

Durante el día 1 de registro en línea base de los 4 grupos no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las fases de vigilancia durante 9 horas de registro polisomnográfico para ninguno de los 4 grupos registrados (Control, dosis baja 15 mg/kg, dosis media 30 mg/kg y dosis alta 60 mg/kg).

Tabla: Día 2

Variable Dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error Estándar	<i>p</i>	
Vigilia	Control	Dosis baja	199.448*	18.543	<u>.000</u> ***	
		Dosis media	251.806*	18.543	<u>.000</u> ***	
		Dosis Alta	263.223*	18.543	<u>.000</u> ***	
	Dosis baja	Dosis Media	52.358*	18.543	<u>.041</u> *	
		Dosis Alta	63.775*	18.543	<u>.009</u> **	
	Dosis media	Dosis Alta	11.417	18.543	.926	
	SL	Control	Dosis Baja	-140.919*	16.547	<u>.000</u> ***
			Dosis Media	-184.727*	16.547	<u>.000</u> ***
			Dosis Alta	-191.935*	16.547	<u>.000</u> ***
Dosis Baja		Dosis Media	-43.808	16.547	<u>.060</u> *	
		Dosis Alta	-51.017*	16.547	<u>.022</u> *	
Dosis media		Dosis Alta	-7.208	16.547	.972	
MOR		Control	Dosis Baja	-58.750*	6.040	<u>.000</u> ***
			Dosis Media	-67.092*	6.040	<u>.000</u> ***
			Dosis Alta	-71.300*	6.040	<u>.000</u> ***
	Dosis baja	Dosis Media	-8.342	6.040	.521	
		Dosis Alta	-12.550	6.040	.185	
	Dosis media	Dosis Alta	-4.208	6.040	.897	

La significancia que se consideró para el análisis fue de $p < 0.05$.

Para el registro del día 2 de prueba farmacológica se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina en la fase de vigilia contra los grupos dosis baja $F_{(1,28)} = 18.54$, $p < 0.05$, media $F_{(1,28)} = 18.54$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 18.54$, $p < 0.05$. En el caso del grupo de dosis baja mostró diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 18.54$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 18.54$, $p < 0.05$. Sin embargo el grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 18.54$, $p = 0.92$ en el mismo estado de vigilancia.

En el registro del día 2 de prueba farmacológica de la fase de sueño lento se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina contra los grupos dosis baja $F_{(1,28)} = 16.54$, $p < 0.05$, media $F_{(1,28)} = 16.54$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 16.54$, $p < 0.05$. En el caso del grupo de dosis baja mostró diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 16.54$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 16.54$, $p < 0.05$. El grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 16.54$, $p = 0.97$ en sueño lento.

Por último se aprecia que en el registro del día 2 de prueba farmacológica de la fase de sueño MOR se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina contra los grupos dosis baja $F_{(1,28)} = 6.04$, $p < 0.05$, media $F_{(1,28)} = 6.04$, $p < 0.05$ y

alta $F_{(1,28)} = 6.04$, $p < 0.05$. En el caso del grupo de dosis baja no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 6.04$, $p = 0.52$ y alta $F_{(1,28)} = 6.04$, $p = 0.18$. Finalmente el grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 6.04$, $p = 0.89$ en sueño MOR.

Tabla: Día 3

Variable Dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error Estándar	p
Vigilia	Control	Dosis baja	-14.425	15.197	.779
		Dosis media	32.476	15.197	.166
		Dosis Alta	47.050*	15.197	<u>.022</u> *
	Dosis baja	Dosis Media	46.901*	15.197	<u>.022</u> *
		Dosis Alta	61.475*	15.197	<u>.002</u> **
	Dosis media	Dosis Alta	14.574	15.197	.773
	SL	Control	Dosis Baja	36.800*	13.022
Dosis Media			3.383	13.022	.994
Dosis Alta			-12.213	13.022	.785
Dosis Baja		Dosis Media	-33.417	13.022	<u>.071</u> *
		Dosis Alta	-49.012*	13.022	<u>.004</u> **
Dosis media		Dosis Alta	-15.596	13.022	.633
MOR		Control	Dosis Baja	-22.583*	5.072
	Dosis Media		-35.867*	5.072	<u>.000</u> **
	Dosis Alta		-34.837*	5.072	<u>.000</u> **
	Dosis baja	Dosis Media	-13.283	5.072	<u>.064</u> *
		Dosis Alta	-12.254	5.072	<u>.097</u> *
	Dosis media	Dosis Alta	1.029	5.072	.997

La significancia que se consideró para el análisis fue de $p < 0.05$.

Para el registro del día 3 post no se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina en la fase de vigilia contra los grupos dosis baja $F_{(1,28)} = 15.19$, $p = 0.77$ y media $F_{(1,28)} = 15.19$, $p = 0.16$, empero si contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 15.19$, $p < 0.05$. Para el grupo de dosis baja se halló diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 15.19$, $p < 0.0$ y alta $F_{(1,28)} = 15.19$, $p < 0.05$. Sin embargo el grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 15.19$, $p = 0.77$ en el mismo estado de vigilancia.

En el registro del día 3 post de la fase de sueño lento se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina contra el grupo dosis baja $F_{(1,28)} = 13.02$, $p < 0.05$, sin embargo no se observó diferencia significativa contra los grupos de dosis media $F_{(1,28)} = 13.02$, $p = 0.99$ y alta $F_{(1,28)} = 13.02$, $p = 0.78$. En el caso del grupo de dosis baja

mostró diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 13.02$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 13.02$, $p < 0.05$. El grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 13.02$, $p = 0.63$ en sueño lento.

Por último se aprecia que en el registro del día 3 post de la fase de sueño MOR se encontraron diferencias significativas del grupo control para el factor principal dosis de gabapentina contra los grupos dosis baja $F_{(1,28)} = 5.07$, $p < 0.05$, media $F_{(1,28)} = 5.07$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 5.07$, $p < 0.05$. En el caso del grupo de dosis baja también mostró diferencias significativas contra el grupo dosis media $F_{(1,28)} = 5.07$, $p < 0.05$ y alta $F_{(1,28)} = 5.07$, $p < 0.05$. Finalmente el grupo dosis media no mostró diferencias significativas contra el grupo dosis alta $F_{(1,28)} = 5.07$, $p = 0.99$ en sueño MOR.

14. Discusión

En el presente estudio se realizó un registro polisomnográfico a 4 diferentes grupos de ratas durante 3 días consecutivos. El primer día fue considerado como línea base con el objetivo de evaluar las características de la arquitectura normal del sueño en la rata. En el segundo día se trabajó con tres diferentes dosis de fármaco antiepiléptico para los grupos experimentales y una dosis única de solución salina para el grupo control. Durante el tercer día se llevó a cabo un día más de registro polisomnográfico para observar la evolución de la arquitectura del sueño después de la aplicación de los fármacos.

Durante el primer día de registro se observó que las características electrofisiológicas y conductuales presentadas por las ratas coincidieron con las descritas por diversos autores (Corsi-Cabrera, 1983; Borbély, 1993; Blanco, 2008; Torterolo, et al., 2010), lo cual implica que durante la vigilia activa presentaron conductas o movimientos elaborados como locomoción, ejecución, alimentación, entre otros, asimismo durante la vigilia pasiva sólo se observó movimientos voluntarios simples o autonómicos como la respiración. A nivel electrográfico su actividad se caracterizó por actividad rápida de baja amplitud. Durante la etapa de sueño lento las ratas mostraron ausencia de movimientos corporales, ojos cerrados y en el EEG se obtuvo ondas lentas y de gran amplitud. En el caso de la etapa de sueño MOR se pudo apreciar que las ratas presentaron veloces movimientos oculares, al mismo tiempo que contracciones esporádicas de las patas, la cola y las vibrisas. Su actividad electrográfica presentó ondas rápidas y de baja amplitud.

Para el segundo día de registro de la prueba farmacológica se observó que las ratas presentaron crisis epilépticas de diferente severidad según lo describió Racine (1972). Las crisis epilépticas incrementaron en su grado de severidad entre menor era la protección del fármaco

antiepiléptico gabapentina como lo reportó (Haugvicova, *et al.*, 1997). Los efectos de las crisis convulsivas pueden variar si se incrementa la dosis del fármaco convulsionante o la vía de administración según Moshé, *et al.*, (2006). En este trabajo de tesis, se utilizó una dosis de 50 mg/kg vía subcutánea pero existen modelos de hasta 100 mg/kg (Watanabe, *et al.*, 2013). Las diferencias encontradas en la severidad de las crisis epilépticas entre los 4 diferentes grupos suponen un correlato con el efecto neuroprotector que origina la gabapentina puesto que una vez que el anticonvulsionante atraviesa la barrera hematoencefálica, ejerce su acción farmacológica en el sistema nervioso central generando un efecto antiepiléptico a través de dos mecanismos: En primer lugar aumenta las concentraciones extracelulares de GABA a través de un aumento de la actividad del ácido glutámico descarboxilasa que sintetiza GABA; especialmente en la membrana postsináptica se encuentran los receptores para el GABA (GABA_A), los cuales poseen un canal permeable para el ion cloro (Cl⁻). La unión del GABA sobre este canal facilita la apertura del canal iónico provocando un aumento de los niveles intracelulares de Cl⁻ y por tanto una hiperpolarización. En segundo lugar se presenta un mecanismo relacionado con la elevada afinidad de la gabapentina para unirse a la subunidad proteica $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje. Esta unión es un obstáculo a la penetración intracelular de iones Ca⁺⁺. El efecto neto de estas dos acciones da lugar a un descenso en la excitabilidad neuronal (Hernández, *et al.*, 2005; Offord, *et al.*, 2016; Rose, *et al.*, 2002).

Los resultados observados en el grupo control reportan una disminución significativa de la fase de sueño MOR durante el día dos de registro. Este hallazgo se confirma con lo descrito por Mexicano *et al.*, (2005) donde en un modelo animal de epilepsia de PTZ sin la administración previa de ningún fármaco antiepiléptico se altera la arquitectura del sueño disminuyendo la duración de sueño lento e inhibiendo casi por completo la fase de sueño MOR.

Sin embargo en los demás grupos se muestra un aumento en esta fase obteniendo diferencias significativas del grupo control contra los demás grupos dando coherencia a la evidencia reportada por algunos autores acerca del efecto neuroprotector que ejercen los fármacos anti epilépticos de nueva generación y específicamente la gabapentina en el cerebro ante las crisis epilépticas, (Ayala-Guerrero, *et al.*, 2002; Valdizán, *et al.*, 1999; Santín, 2013).

Posteriormente se muestra que no hay diferencias significativas entre los grupos de dosis baja contra dosis media y alta, pero se puede apreciar que existe una tendencia de los datos obtenidos. Es probable que el aumento en la fase de sueño MOR se deba a que dentro del mecanismo de acción de la GBP en la subunidad proteica $\alpha 2\delta$ y específicamente en $\alpha 2\delta-1$ y $\alpha 2\delta-2$ el fármaco es un potente inhibidor de algunos canales controlados por voltaje, ya que dichas subunidades se asocian con los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, L, P y Q. Se sabe que la actividad del canal tipo N influye en la transmisión colinérgica y debido a que la transmisión colinérgica está asociada con la vigilia y el sueño MOR, es posible que la modulación del canal de tipo N por la GBP altere la colina para mejorar esta fase de sueño. Por otro lado los canales de calcio dependientes de voltaje tipo P regulan la liberación de neurotransmisores presinápticos análogos a los canales tipo N y la inhibición de este tipo de canales disminuye las convulsiones. De ahí que en las personas con trastornos del sueño como consecuencia de convulsiones la inhibición de los canales de tipo P por la gabapentina puede resultar terapéutica. Además, los canales de tipo P pueden influir en la actividad colinérgica implicada en el sueño MOR (Baños, *et al.*, 2002; Bermejo, *et al.*, 2007; Fitzgerald, *et al.*, 2011; García, *et al.*, 2015; Ming-Chu, *et al.*, 1999; Offord, *et al.*, 2016). Finalmente cabe destacar que los pacientes con epilepsia presentan una alta comorbilidad con trastornos del dormir, sin embargo la severidad de tales alteraciones depende del tipo de epilepsia. Por ejemplo se ha reportado que las alteraciones en el ciclo-sueño

vigilia son más prevalentes en epilepsias generalizadas que en parciales. Asimismo existe una disminución importante en el sueño MOR en pacientes con epilepsias primarias y secundarias generalizadas (Benetó, et al., 2007).

Los resultados muestran que existen diferencias significativas en la fase de sueño lento en el día dos (prueba farmacológica) y tres (post) entre los grupos control, dosis baja y media. La razón de tales cambios en esta fase de sueño puede asociarse a que la GBP aumenta los niveles de serotonina plasmática durante la vigilia, mientras que en la disminución de fases de SL y MOR se conoce que la serotonina desempeña un papel importante en el sueño ya que participa en el mantenimiento de la vigilia, mostrando altas tasas de disparo las neuronas serotoninérgicas y alta concentración de 5-HT extracelular en el rafé dorsal (Ballesteros- Zebadúa, *et al.*, 2012; Foldvary-Schaefer, *et al.*, 2002).

Para el grupo de dosis alta contra el grupo de dosis media no se presentaron diferencias significativas en la fase SL; esto se explica a partir de que las ratas pertenecientes al grupo de dosis alta alcanzaron los niveles de toxicidad de la GBP lo cual modificó su arquitectura del sueño presentando un fenómeno denominado lentificación difusa incrementando su tiempo en vigilia disminuyendo el tiempo en sueño lento (Gil-Nagel, *et al.*, 2001, Morillo, 2005). Es por ello que se aprecia una tendencia de aumento no significativa entre estos los dos grupos.

Para el día tres de registro las ratas mostraron una disminución considerable en la severidad de las crisis epilépticas comparadas con el día dos y en ninguno de los grupos se presentó el nivel máximo de crisis generalizada, lo que nos muestra que las crisis epilépticas disminuyen con el paso del tiempo regresando a condiciones normales como lo menciona Mexicano *et al.*, (2005).

Durante el día tres las ratas mostraron una disminución en la severidad de las crisis epilépticas según la escala de Racine (1972) sin alcanzar el grado de intensidad reportado por cada uno de

los grupos durante el día anterior, de tal manera que se considera el día último como una fase de recuperación de las crisis epilépticas.

Actualmente diversos autores (Monti, 2002; Benetó, et al., 2007) reportan que algunos fármacos de nueva generación como la gabapentina inhiben la enzima que degrada ácido gamma-aminobutírico por lo que mejora la continuidad del sueño incrementando la duración del sueño MOR en pacientes epilépticos. Tal hecho brinda una probable explicación para las diferencias significativas halladas en el grupo dosis baja, dosis media y dosis alta contra su línea base.

La importancia de esta investigación radica en que convencionalmente se realizan estudios acerca de los efectos que tiene la gabapentina en el tratamiento de epilepsias pero no en el impacto que ejerce este fármaco sobre el ciclo sueño-vigilia alterado por la enfermedad, siendo el sueño el proceso fisiológico que posee al neuroprotector natural por excelencia es decir el sueño MOR. Es así como este trabajo promueve la intención de realizar más estudios en modelos animales acerca de los efectos específicos de la farmacología antiepiléptica en el sueño ya que existe evidencia obtenida a través de reportes de farmacovigilancia con relación a que algunos fármacos antiepilépticos tienen efectos secundarios sobre la arquitectura del sueño, lo cual resulta paradójico ya que es imprescindible una buena calidad de sueño para disminuir las crisis epilépticas (Bazil, 2003; Foldvary-Schaefer, *et al.*, 2009; Placidi, *et al.*, 2000; Shvarts, *et al.*, 2013).

15. Conclusiones

- La administración de gabapentina reduce el efecto del PTZ sobre las características electrográficas, es decir a mayor dosis de GBP menor efecto del PTZ en el ciclo sueño-vigilia, consecuente a dichos efectos se presenta un aumento significativo en el sueño lento para los días dos y tres en comparación con su línea base en los grupos con antiepiléptico administrado, tal fenómeno puede dilucidarse porque la gabapentina promueve una mayor duración para esta fase de sueño.
- Existe un aumento significativo en el sueño MOR en los días posteriores a la línea base en los grupos con GBP lo que promovió un efecto protector para las crisis epilépticas, resaltando la importancia del sueño MOR en la epilepsia.
- El mayor aumento de sueño lento y MOR se dio en el grupo dosis alta respecto de su línea base, sin embargo la dosis de GBP utilizada en este grupo alcanzó niveles de toxicidad en el organismo por lo que se presentó lentificación difusa durante la vigilia, por lo que una dosis alta del fármaco antiepiléptico incrementa SL y MOR significativamente pero esa mejoría está dada en cuanto a cantidad y no a calidad del ciclo sueño-vigilia.
- La severidad de las crisis epilépticas varían en función de la dosis del fármaco antiepiléptico gabapentina, amortiguando el impacto de las crisis sobre los patrones de sueño.

16. Referencias

- Abraham, O., Howard, R., Kopelman, M., Sharief M. y Williams, A. (2002). **The hypocretin/orexin system.** *Journal of the royal society of medicine.* 95(5), 227-230.
- Augustine, G., Fitzpatrick, D. y Purves, D. (2001). **Physiological Changes in Sleep States.** Massachusetts, USA: Sinauer Associates.
- Aranda, G., Coria, G., García, L., Hernández, M., López, M., Manzo, G., Miquel, M., Pérez, C., Toledo, R. y Rocha, L. (2009). **Conceptos básicos de la epilepsia.** *Revista Médica,* 9(2), 31-37.
- Ayala-Guerrero, F., Alfaro, A., Martínez, C., Campos-Sepúlveda, E., Vargas, L. y Mexicano, G. (2002). **Effect of kainic acid-induced seizures on sleep patterns.** *In proceedings of the Western Pharmacology Society.* 45(2002), 178-180.
- Ayala-Guerrero, F. y Mexicano, G. (2008). **Filogenia del sueño: De invertebrados a vertebrados.** *Revista Médica de la Universidad Veracruzana,* 2(8), 37-45.
- Beare, J. (2015). **On sleep and Sleeplessness. (Trad).** Adelaida, Australia: eBooks@Adelaide. (Obra original publicada en 350 a.C.).
- Arruda, W. (1991). **Etiology of epilepsy: A prospective study of 210 cases.***Archivos de Neuro-Psiquiatria,* 49(3), 251-254.
- Badilla, B. (1989). **Nuevos enfoques de la epilepsia y su tratamiento.** *Rev. Cost. Cienc. Méd.,* 10(3). 33-45.
- Ballesteros-Zebadúa, P., Custorio, V., Franco-Pérez, J. y Paz, C. (2012). **Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia.** *Revista de Investigación Clínica.* 64(2), 182-191.

- Baños, J. y Malouf, J. (2002). gabapentina: **Nuevos avances en torno a su mecanismo de acción.** *Resumen del V Congreso de la Sociedad Española del Dolor*, 9(27), 57-57.
- Bauzano-Poley, E. y Rodríguez-Barrionuevo, A. (2001). **Diagnóstico encefalográfico de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia.** *Rev. Neurol.*, 32(4), 365-372.
- Bazil, C. (2003). **Effects of Antiepileptic Drugs on Sleep Structure Are All Drugs Equal?** *CNS Drugs*, 17(10), 719-728.
- Bellas-Lamas, P. y Gómez-Alonso, J. (2011). **The new International League Against Epilepsy (ILAE) classification of epilepsies: a step in the wrong direction?.** *Revista de Neurología*. 52(9), 541-547.
- Bellesi, M., Cirelli, C., García-Molina G., Tononi, G. y Riedner B. (2014). **Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences.** *Frontiers in systems neuroscience*, 8(208), 1-17.
- Beltramino, C. y Pereno, G. (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.** *Revista de Neurología*. 25(3), 148-155.
- Benetó, A., Santa-Cruz, A., Soler, A., Cambraa, M., Salas-Gómez, E. y Rubio P. (2007). **The sleep epilepsy relation.** *Elsevier*, 19(1), 15-24.
- Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Chadwick, D., Cnaan, A., Glauser, T., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E y Tomson, T. (2006). **ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia*, 47(7), 1094-1120.

- Bermejo, P. y Velasco, R. (2007). **Nuevos fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. De la medicina molecular a la clínica.** *Rev Med Clin*, 129(14), 542-550.
- Biebuyck, J. y Lydic, R. (1988). *Clinical Physiology of Sleep*. New York. USA: American Physiological Society.
- Blanco C. (2008). **Introducción al estudio del ciclo sueño-vigilia.** *Revista Médica, Universidad Veracruzana*, 28(1), 6-18.
- Blanco-Centurion, C., Gerashchenko, D., Greco, M., Salin-Pascual, R. y Shiromani, P. (2001). **Hypothalamic Regulation of Sleep.** *Neuropsychopharmacology*, 25 (S5). 21-25.
- Boden, P., Brown, J., Dooley, D., Gee, N., Singh, L., Su, T., Kocsis, J., Taylor, Ch. y Welty, D. (1998). **A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology.** *Elsevier Science*, 29(1998), 233-249.
- Bramasco, A., Moreno, S. y Vánegas, M., (2004). **Bioquímica de la epilepsia y modelos experimentales de epilepsia.** *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 9(3), 15-20.
- Brailowsky, S. (1992). **La epilepsia: Historia, conceptos y aportaciones.** *Revista Elementos, Ciencia y Cultura*. 17(2), 3-10.
- Bromfield, E., Cavazos, J. y Sirven, J. (2006). *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford, USA: American Epilepsy Society.
- Borbély, A. (1993). *El secreto del sueño. Nuevos caminos y conocimientos*. Madrid. España: Siglo XXI.
- Bruni, O., Ferri, R., Nunes, M., Palmini, A. y Pereira, A. (2012). **The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood.** *Epilepsia*, 53(9), 1519-1525.

- Bustos, J., Granados, F. y Torres, M. (2011). **Pathophysiology of status epilepticus**. *Acta Neurol Colomb*, 2011(27), 11-20.
- Cabo de la Vega, C., Prieto-Martín, A. y Villanueva-Hernández, P. (2006). **Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: Nuevas perspectivas**. *Revista de neurología*, 42(3), 159-168.
- Chaves, F., Chinchilla, N., Gracia, F. y Medina, M. (2001). *Las epilepsias en Centroamérica*. Tegucigalpa, Honduras: ScancolorPrepress.
- Contreras, G., Rios, L. y Targas, E., (2014). *Tratamiento farmacológico de las epilepsias*. Sao Paulo, Brasil: Leitura Medica Ltda.
- Corsi-Cabrera, M. (1983). *Psicofisiología del sueño*. Ciudad de México, México: Trillas.
- Courjon, J., Jouvet, M., y Michel, F. (1959). **Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique**. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, Séance*, 153(6), 1024.
- Dekker, P. (2002). *Epilepsy: A manual for Medical and Clinical Officers in Africa*. Holanda, Heemstede: Epicadec.
- Diamantis, A., Magiorkinis, E., Panteliadis, C. y Sidiropoulou, K. (2014). **Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years**. *Epilepsy Research and Treatment*, 2014 (582039), 1-13.
- Díaz-Negrillo, A. (2013). **Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño**. *Arch Neurocienc (Mex)*. 18(1), 42-50.
- Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. (1986). *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario*. Ciudad de México, México: Trillas.
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J., Elger, C., Engel, J., French, J., Glynn, M., Hesdorffer, D., Lee, B., Mathern, G., Moshé, S., Perucca, E., Scheffer, I., Tomson,

- T.,Watanabe, M. y Wiebe, S. (2005). **An operational Clinical Definition of Epilepsy.** *Official Journal of the International League Against Epilepsy*. 55(2), 475-482.
- Fitzgerald, C. y Carter, L. (2011). **Possible role for glutamic acid decarboxylase in fibromyalgia symptoms: a conceptual model for chronic pain.** *Elsevier*, 77(3), 409-415.
- Foldvary-Schaefer, N. y Grigg-Damberger, M. (2009). **Sleep And Epilepsy.** *Semin Neurol*, 29(4), 419-428.
- Foldvary-Schaefer, N., De León, I., Karafa, N., Mascha, E., Dinner, D. y Morris, H. (2002). **Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults.** *Epilepsia*, 43(12), 1493-1497.
- García, T., López, I. y García, L. (2015). **Current therapeutic management of epilepsy refractory to classic antiepileptic drugs.** *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 40(3), 1-6.
- Gil-Nagel, A. y Iriarte, J. (2001). *Manual de electroencefalografía.* España: Mc Graw-Hill.
- Godoy, J. y Santín, J. (2007). **Epilepsia, sueño y trastornos del sueño.** *Revista Chilena de Epilepsia*. 8(1).
- Gramsbergen, A. (1976). **The development of the EEG in the rat.** *Dev Psychobiol*, 9(6), 501-15.
- Gupta, A., Kellinghaus, C., Loddenkemper, T., Luders, H. Rosenow, F. y Wyllie, E. (2005). **A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification.** *Epileptic Disord.* 7(4), 308-320.
- Haugvicova, R. y Mares, P. (1997). **Anticonvulsant Action of Gabapentin During Postnatal Development in Rats.** *Revista Epilepsia*, 38(8), 893-896.

- Hernández, M., Santillana, J., Ledesma, L., Grasa J., Capdevilla, J. y Mora, X. (2005). **Efecto de la gabapentina en pacientes con radiculopatía.** *Rev JANO*, 68(1556), 18-24.
- Hollander, E. y Wong, C., (2007). *Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos frecuentes.* Colombia: Handbooks in Health Care.
- Kryger, M., Roth, T. and Dement, W. (2011). *Principles and practice of sleep medicine.* Missouri: Elsevier Saunders Press.
- Kryger, T. (2017). *The mystery of sleep.* Nex Haven: Yale University Press.
- Lehmann, D. (1971). *EEG, evoked potentials and eye and image movements.* New York, USA: Academic Press.
- Lennox, W. y Lennox, M. (1960). *Epilepsy and related disorders.* Boston, USA: Little, Brown and Co.
- López J., Navarro T. y Zaera I. (2013). **El electroencefalograma en el estudio y control de la epilepsia.** *Form Act Pediatr Aten Prim*, 6(3), 216-226.
- López-Meráz, M. y Zavala-Tecuapetla, C. (2011). **Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo.** *Revista Neurobiología*. 2(4), 1-16.
- López-Trigo, J. y Sancho-Rieger, J. (2002). **Monoterapia con gabapentina en epilepsia.** *Revista Neurología*, 34(3), 290-292.
- Mack, A. (2003). **Examination of the evidence for Off-Label use of gabapentin.** *Journal of managed care pharmacy*, 9(6), 559-568.
- Malow, B. (2004). **Sleep disorders and epilepsy.** *Advanced Studies in Medicine*.4(7C), 607-612.
- Massieu, G. (1976). **Algunos aspectos bioquímicos y electrofisiológicos de la epilepsia.** *Gaceta Médica de México*, 112(1), 3-22.

- Medina, M. (2004). *Epilepsia: Aspectos clínicos y psicosociales*. Bogotá Colombia: Médica Internacional.
- Mexicano, G., Campos-Sepulveda, E., Ayala-Guerrero, F. y Vargas, L. (2005). **Alteraciones del sueño provocadas por las crisis convulsivas inducidas con metrazol**. XXVIII Congreso Nacional de Farmacología. Universidad de las Américas. Cholula, Puebla.
- Ming-Chu, X., Morales, F. y Chase, M. (1999). **Evidence That Wakefulness and REM Sleep Are Controlled by a GABAergic Pontine Mechanism**. *Journal of Neurophysiology*, 82(4), 2015-2019.
- Mondragon, I. (2009). **La actividad epileptogénica inducida en la rata malnutrida. Efectos sobre los procesos de desarrollo y consolidación de la comunicación neuronal (Tesis de Licenciatura)**. *Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias*. D.F. México.
- Monti, J. (2002). **Actualización sobre la incidencia y las causas del insomnio primario y secundario**. *Rev Med Uruguay*. 18(2002), 14-26.
- Morillo, L. (2005). *Análisis visual del electroencefalograma. Guía neurológica 7*. Bogotá, Colombia: Asociación Colombiana de Neurología.
- Moshé, S., Pitkänen, A. y Schwartzkroin P. (2006). *Models of Seizures and Epilepsy*. Massachusetts, USA: Academic Press.
- Offord, J. y Isom, L. (2016). **Drugging the undruggable: gabapentin, pregabalin and the calcium channel $\alpha 2\delta$ subunit**. *Rev Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 51(4), 246-256.

Organización Mundial de la Salud. (2017). **Epilepsia: Datos y cifras**. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>.

Palacios, L. (1999). **Epilepsy**. *Rev Colomb Psiquiatr*, 28(2), 146-156.

Pilar-Guerrero, G. (2008). **Epilepsia y sueño**. *Acta Neurol Colomb*, 24(1), 21-24.

Placidi, F., Scalise, A., Marciani, M., Romigi, A., Diomedi, M. y Gigli, G. (2000). **Effect of antiepileptic drugs on sleep**. *Clin Neurophysiol*, 111(2), 115-119.

Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud en México. (2017). **Frecuencia en México**. Recuperado de: <http://www.epilepsiamexico.gob.mx/infopacientes/frecuencia.htm>

Racine, R., (1972). **Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor Seizure**. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Elsevier*, 32, 281-294.

Rose, M. y Kam, P. (2002). **Gabapentin: pharmacology and its use in pain management**. *Anaesthesia, Anaesthesia: Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 57(2002), 451-462.

Santín, J. (2013). **Sueño y epilepsia**. *Rev. Med. Clin. Condes*, 24(3), 480-485.

Sander, J. y Shorvon, S. (1996). **Epidemiology of epilepsy**. *Journal of neurology, neurosurgery and Psychiatry*, 1996(61), 433-443.

Serrano, J. (2004). **Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital de Segundo Nivel**. *Plasticidad y restauración neurológica*, 3(1y2), 39-43.

- Shakirullah, S., Ali, N., Khan, A. y Nabi, M. (2014). **The prevalence, incidence and etiology epilepsy.** *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*, 2(2), 29-39.
- Shorvon, S. (2011). **The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years.** *Epilepsy*, 52(6), 1033-1044.
- Shorvon, S. (2011). **The etiologic classification of epilepsy.** *Revista Wiley*, 52(6), 1052-1057.
- Shvarts, V. y Chung, S. (2013). **Epilepsy, Antiseizure Therapy, and Sleep Cycle Parameters.** *Epilepsy Research and Treatment*, 2013(2013), 1-8.
- Staunton, H. (2005). **Mammalian sleep.** *Revista Naturwissenschaften*, 92(2005), 203-220.
- Sterman, M., Shouse, M. y Passouant, P. (1982). **Influence of generalized seizures on sleep organization.** *Sleep and Epilepsy*. 1982. 3(3), 339-346.
- Sridharan, R. (2002). **Epidemiology of epilepsy.** *Current science*, 82(6), 664-670.
- Tedrus, G., Fonseca, L., y Carvalho, R. (2013). **Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity.** *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 71(6), 385-391.
- Tortero, P. y Vanini, G. (2010). **Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia.** *Revista de Neurología*, 50 (12),747-758.
- Valdizán, J., Almárcegui-Lafita, C., Brualla, J., Alejos-Herrera M., Chulilla, J. y Dolz-Zaera, I. (1999). **Influencia de la gabapentina sobre el ciclo sueño infantil en epilepsia parcial secundariamente generalizada.** *Rev Neurol*. 29(8), 718-721.
- Villarejo, F. (1998). *Tratamiento de la epilepsia*. Madrid, España: Díaz de Santos Ed.

Von Economo, C. (1930). *Sleep as a problem of localization. The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71 (3), 1-5.

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

Yusta, A. (2005). **Crisis convulsivas.** *Rev Emergencias*. 2005(17), 68-73.

17. Anexos

Anexo A

Tabla: Comparación de los diferentes estados de vigilancia por cada día de registro en los diferentes grupos.

	Grupo	Estado de vigilancia	Día 1	Día 2	Día 3	F	P	
Tiempo total de registro en minutos	Control	Vigilia	232(10)	444(14)	224(12)	94.736	<u>.000</u> ***	
		SL	264(10)	93(14)	274(9)	73.464	<u>.000</u> ***	
		MOR	42(4)	2(1)	41(4)	45.468	<u>.000</u> ***	
	Dosis baja	Vigilia	237(3)	245(12)	238(10)	.186	.832	
		SL	254(2)	234(12)	237(11)	1.145	.337	
		MOR	48(2)	60(3)	63(3)	6.357	<u>.007</u> **	
	Dosis media	Vigilia	238(9)	192(15)	191(9)	5.126	.15	
		SL	251(8)	278(10)	271(8)	2.470	.109	
		MOR	50(1)	69(6)	76(2)	11.694	<u>.000</u> ***	
	Dosis alta	Vigilia	240(10)	181(8)	177(9)	13.648	<u>.000</u> ***	
		SL	251(9)	285(7)	286(7)	5.692	<u>.011</u> *	
		MOR	48(3)	73(4)	75(4)	15.127	<u>.000</u> ***	
	Porcentaje total de registro	Control	Vigilia	43%	82%	41%		
			SL	49%	17%	50%		
			MOR	7%	.3%	7%		
Dosis baja		Vigilia	43%	45%	44%			
		SL	47%	43%	44%			
		MOR	9%	11%	11%			
Dosis media		Vigilia	44%	35%	35%			
		SL	46%	51%	50%			
		MOR	9%	12%	14%			
Dosis alta		Vigilia	43%	33%	32%			
		SL	49%	52%	53%			
		MOR	7%	13%	14%			

Nota: Media (EEM)

Anexo B

Tabla: Comparación de los diferentes estados de vigilancia por cada día de registro en los diferentes grupos.

	Grupo	Estado de vigilancia	Grupo Control	Grupo Dosis baja	Grupo Dosis media	Grupo Dosis alta	F	P
Tiempo total de registrominutos	Día 1	Vigilia	232(10)	237(3)	238(9)	240(10)	.140	.935
		SL	264(10)	254(2)	251(8)	251(9)	.590	.627
		MOR	42(4)	48(2)	50(1)	48(3)	1.202	.327
	Día 2	Vigilia	444(14)	245(12)	192(15)	181(8)	86.96	<u>.000</u> ***
		SL	93(14)	234(12)	278(10)	285(7)	58.06	<u>.000</u> ***
		MOR	2(1)	60(3)	69(6)	73(4)	60.67	<u>.000</u> ***
	Día 3	Vigilia	224(12)	238(10)	191(9)	177(9)	6.977	<u>.001</u> **
		SL	274(9)	237(11)	271(8)	286(7)	5.186	<u>.006</u> **
		MOR	41(4)	63(3)	76(2)	75(4)	21.62	<u>.000</u> ***
Porcentaje total de registro	Día 1	Vigilia	43%	43%	44%	43%		
		SL	49%	47%	46%	49%		
		MOR	7%	9%	9%	7%		
	Día 2	Vigilia	82%	45%	35%	33%		
		SL	17%	43%	51%	52%		
		MOR	.3%	11%	12%	13%		
	Día 3	Vigilia	41%	44%	35%	32%		
		SL	50%	44%	50%	53%		
		MOR	7%	11%	14%	14%		

Nota: Media (EEM)

Anexo C

Estadísticos descriptivos del Grupo control durante los 3 días de registro

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
						Vigilia	Línea Base		
	Prueba farmacológica	8	444.59	41.856	14.798	409.60	479.58	394	512
	Prueba Post	8	224.30	35.607	12.589	194.53	254.07	172	268
	Total	24	300.50	109.756	22.404	254.15	346.84	172	512
Sueño Lento	Línea Base	8	264.78	29.620	10.472	240.02	289.54	231	299
	Prueba farmacológica	8	93.29	41.693	14.741	58.43	128.15	28	145
	Prueba Post	8	274.59	27.939	9.878	251.23	297.95	240	311
	Total	24	210.89	90.916	18.558	172.50	249.28	28	311
MOR	Línea Base	8	42.61	11.563	4.088	32.95	52.28	21	60
	Prueba farmacológica	8	2.11	3.091	1.093	-48	4.69	0	8
	Prueba Post	8	41.11	11.622	4.109	31.39	50.82	28	56
	Total	24	28.61	21.249	4.338	19.64	37.58	0	60

Anexo D

Estadísticos descriptivos del Grupo dosis baja durante los 3 días de registro

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
						Vigilia	Línea Base		
	Prueba farmacológica	8	245.14	35.597	12.585	215.38	274.90	200	296
	Prueba Post	8	238.72	29.510	10.433	214.05	263.40	203	286
	Total	24	240.38	26.464	5.402	229.21	251.56	200	296
Sueño Lento	Línea Base	8	254.10	7.698	2.722	247.66	260.54	245	267
	Prueba farmacológica	8	234.21	36.296	12.833	203.86	264.55	192	292
	Prueba Post	8	237.79	31.312	11.070	211.61	263.97	190	289
	Total	24	242.03	28.206	5.758	230.12	253.94	190	292
MOR	Línea Base	8	48.71	7.164	2.533	42.72	54.70	40	61
	Prueba farmacológica	8	60.86	9.858	3.485	52.62	69.10	48	72
	Prueba Post	8	63.69	9.524	3.367	55.73	71.65	48	75
	Total	24	57.75	10.811	2.207	53.19	62.32	40	75

Anexo E

Estadísticos descriptivos del Grupo dosis media durante los 3 días de registro

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Vigilia	Línea Base	8	238.92	27.234	9.629	216.15	261.68	192	271
	Prueba farmacológica	8	192.78	43.498	15.379	156.42	229.15	98	233
	Prueba Post	8	191.82	27.538	9.736	168.80	214.85	145	233
	Total	24	207.84	39.196	8.001	191.29	224.39	98	271
Sueño	Línea Base	8	251.06	23.405	8.275	231.49	270.63	221	293
	Prueba farmacológica	8	278.02	28.520	10.083	254.17	301.86	246	337
	Prueba Post	8	271.21	23.410	8.277	251.64	290.78	232	312
	Total	24	266.76	26.791	5.469	255.45	278.07	221	337
Lento	Línea Base	8	50.02	5.071	1.793	45.79	54.26	43	57
	Prueba farmacológica	8	69.20	18.064	6.387	54.10	84.30	49	105
	Prueba Post	8	76.98	6.546	2.314	71.50	82.45	67	86
	Total	24	65.40	15.938	3.253	58.67	72.13	43	105

Anexo F

Estadísticos descriptivos del Grupo dosis alta durante los 3 días de registro

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Vigilia	Línea Base	8	240.38	28.387	10.036	216.65	264.12	202	271
	Prueba farmacológica	8	181.37	24.294	8.589	161.06	201.68	152	229
	Prueba Post	8	177.25	28.248	9.987	153.63	200.87	138	220
	Total	24	199.67	39.187	7.999	183.12	216.21	138	271
Sueño	Línea Base	8	251.30	27.935	9.877	227.95	274.65	223	291
	Prueba farmacológica	8	285.23	22.625	7.999	266.31	304.14	231	302
	Prueba Post	8	286.80	20.105	7.108	270.00	303.61	254	313
	Total	24	274.44	28.217	5.760	262.53	286.36	223	313
Lento	Línea Base	8	48.32	8.741	3.090	41.01	55.62	40	69
	Prueba farmacológica	8	73.41	12.274	4.339	63.15	83.67	59	96
	Prueba Post	8	75.95	11.958	4.228	65.95	85.94	54	89
	Total	24	65.89	16.579	3.384	58.89	72.89	40	96