



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE PSICOLOGÍA

**ANÁLISIS CONDUCTUAL DURANTE CRISIS EPILÉPTICAS
GENERALIZADAS BAJO EL EFECTO DE GABAPENTINA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A
ÁNGEL DANIEL GUERRERO HERNÁNDEZ**

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

COMITÉ: DR. MARIO ENRIQUE ROJAS RUSSELL

DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

LIC. RUBÉN TORRES AGUSTÍN



CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimiento particular al *Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT)* con clave: IN223016. Desarrollado en el Laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Psicología, UNAM.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero. Gracias por abrirme las puertas a su laboratorio, compartir sus vastos conocimientos en el campo de las neurociencias y brindarme todo su apoyo para la realización de este proyecto, por su infinita paciencia, su singular carácter y alegría que me contagiaron a emprender una experiencia muy enriquecedora tanto académicamente como personalmente.

Dra. Graciela Mexicano Medina. Le agradezco me instruyera paso a paso desde mi primer día en el servicio social, incansablemente para evitar cometer errores y realizar las cosas de la mejor manera posible, gracias por brindarme toda tu experiencia y siempre estar ahí para resolver mis pequeñas y grandes dudas.

A mis compañeros y equipo del laboratorio de neurociencias, quienes a diario convierten el sótano del edificio C en un lugar extraordinario para aprender, por siempre tener la disposición de ayudar y compartir con los demás sus invaluable conocimientos.

Al Dr. Víctor Manuel Magdaleno Madrigal, por su peculiar forma de explicar las cosas complejas y por contagiar en todo momento ese deseo por el conocimiento a la par de la enseñanza.

Al Dr. Alejandro Valdés Cruz, por la claridad y puntualidad en todas sus aportaciones, por dirigir todas las interrogantes a la verdad y ser un ejemplo de profesionalista.

Al Dr. Mario Enrique Rojas Russell, por su tiempo y atención, desde el salón de clases hasta la conclusión de esta etapa, por la rigurosidad metodológica tan necesaria en nuestra disciplina y fomentar incansablemente en sus estudiantes el ser los mejores.

Al Lic. Rubén Torres Agustín, por su ayuda en mis cuestionamientos, por los aprendizajes en el aula, por convencer a sus alumnos de que son capaces, por su confianza y mérito de contribuir a una formación de calidad.

Dr. Juan Jiménez Flores, un par de renglones no alcanzarían para agradecerte todo lo que aportaste a mi formación como psicólogo, gracias por extender el horizonte del conocimiento e impulsarme a lograr grandes proyectos.

A mi familia nuclear, por brindarme las herramientas para enfrentarme al mundo y apoyarme tantos años para llegar a este momento, agradezco especialmente a mi hermana, por atreverse a confrontar la realidad y jamás rendirse, por dividir las cargas y multiplicar el apoyo, gracias por ser tú quien me acompaña en muchas de las travesías en algo que llamamos vida.

A todos mis amigos que me regaló la FES-Z, por haber hecho el trayecto más ameno, por siempre defender fielmente sus ideales y por contribuir a nuestra psicología como ciencia.

A Sofía, por tu invaluable afecto y compañía en todo momento, gracias por ser parte de este ciclo y muchos más.

A los amigos con quien coincidentemente he compartido instantes de existencia, todos, dentro y fuera de las aulas han contribuido con sus enseñanzas a lo el día de hoy soy, y estoy seguro de que juntos hemos también aprendido.

A mi querida Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por acogerme en su recinto y moldear lo mejor de mí.

A la UNAM por brindarme una identidad, una profesión, una cultura y a su vez una responsabilidad social, por ofrecerme un sueño y proporcionarme las herramientas para volverlo realidad, gracias por tanto... siempre te estaré en deuda.

DEDICATORIA

A mi padre.

Hoy te dedico algo insignificante en comparación a lo que tú me dedicaste a mí. Gracias por enseñarme cuán frágil es la vida y que las acciones son el recuerdo que más perdura.

Desearía pudieras apreciar en lo que nos hemos convertido, estoy seguro de que estarías orgulloso.

Sé que jamás lo leerás y no lo escucharás, porque no pude decírtelo y porque la física ahora lo impide, a pesar de ello, desconozco porqué lo escribo... no estás aquí y siempre llevo tu sonrisa.

José Cruz Guerrero González (1958 - 2013) †

ÍNDICE

1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	8
3. Sueño y Epilepsia.....	10
3.1 Epilepsia.....	13
3.2 Clasificación de la epilepsia.....	14
4. Fisiopatología de la epilepsia.....	18
5. Generalidades del tratamiento de la epilepsia.....	21
5.1 Fármacos antiepilépticos.....	22
5.2 Gabapentina.....	24
6. Modelos experimentales.....	26
6.1 Modelo de Pentilentetrazol.....	28
7. Bioética en animales de laboratorio.....	31
8. Análisis conductual.....	34
8.1 Escala de Racine.....	34
9. Planteamiento del problema.....	36
10. Método y Materiales.....	41
9.1 Análisis estadístico.....	44
11. Resultados.....	45
12. Discusión.....	53
13. Conclusiones.....	56
14. Apéndice 1. Fotografías.....	57
15. Apéndice 2. Historia de la enfermedad sagrada.....	61
16. Referencias.....	65

Índice de abreviaturas

ANOVA	Análisis de Varianza
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electro-oculograma
GABA	Ácido Gamma-Aminobutírico
GBP	Gabapentina
IFLAR	Institute For Laboratory Animal Research
ILAE	International League Against Epiepsy
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
NaCl	Cloruro de Sodio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PTZ	Pentilenotetrazol
SL	Sueño Lento
SNC	Sistema Nervioso Central
VA	Vigilia Activa
VP	Vigilia Pasiva

Resumen

La epilepsia es uno de los cinco desórdenes neurológicos con mayor prevalencia, incidencia y mortandad en el mundo. Se estima que unos 50 millones de personas la padecen y es la causa neurológica de defunción más común. La prevalencia de esta condición neurológica grave, oscila entre 5 y 8 casos por cada 1,000 habitantes. Además, sus consecuencias son diversas, ya que impactan en el plano individual, familiar, social y económico.

El tratamiento farmacológico de la epilepsia está orientado a evitar las crisis convulsivas, tratando de no interferir con la función cerebral normal o producir efectos indeseables que afecten la calidad de vida del paciente.

En la presente investigación se estudia un modelo experimental de epilepsia, con el objetivo de determinar el efecto de la Gabapentina (GBP) como fármaco antiepiléptico, sobre las crisis convulsivas inducidas por Pentilenotetrazol (PTZ) para valorar las expresiones de conducta durante las crisis y su progresión a través de una evaluación con una escala observacional.

Se utilizaron 16 ratas adultas de la cepa Wistar divididas en cuatro grupos (Dosis Alta, Dosis Media, Dosis Baja y Control). Se les implantaron 8 electrodos para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral, el electromiograma y el electrooculograma por diez horas continuas. De forma paralela se realizó una videograbación para obtener datos conductuales. Como indicadores del grado de severidad de las crisis epilépticas.

Los resultados muestran diferencias significativas ($p \leq 0.05$) en el número total de crisis epilépticas comparando los diferentes grupos. Se comprobó que la administración de dosis altas de GBP elimina las crisis epilépticas severas y disminuye la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas.

Se concluye que la administración de Gabapentina reduce la intensidad de las manifestaciones conductuales de las crisis convulsivas.

Introducción

Las enfermedades neurológicas son una de las principales causas de muerte e invalidez en el mundo, una de ellas es la epilepsia, la cual se encuentra dentro de los primeros diez problemas de salud neurológica a nivel mundial (Medina et al., 2003).

Esta enfermedad se caracteriza por la generación de olas de descargas neuronales sincrónicas, patológicas, espontáneas y recurrentes en el cerebro, las cuales generan daño a nivel orgánico y funcional en el Sistema Nervioso Central (Bolaris, Constantinou, Valcana, & Margarity, 2005).

El interés por la manifestación de las crisis epilépticas convulsivas nos lleva a evaluar cambios comportamentales en los animales experimentales para valorar el efecto de un fármaco anticonvulsivo como lo es la Gabapentina (GBP) en un modelo químico de crisis provocadas por Pentilenotetrazol (PTZ).

El Modelo de PTZ es considerado de primera elección para la investigación de fármacos con efecto anticonvulsivante, debido a que es sencillo de usar y las crisis producidas generan baja mortandad (Zavala & López, 2011). Además, sus manifestaciones conductuales lo hacen un modelo de crisis generalizadas y es una medida eficiente de susceptibilidad de las crisis para probar fármacos anticonvulsivos (Sarkisian, 2001).

Un análisis de la conducta durante las crisis epilépticas resulta fundamental ya que ello nos da un indicador sobre la gravedad de las mismas (Javela, 2011).

En los seres humanos y en la mayoría de los mamíferos puede distinguirse con claridad tres estados comportamentales: la vigilia, el sueño de ondas lentas o sueño lento (SL) y el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) los cuales tienen una estrecha relación con la epilepsia (Tortero & Vanini, 2010).

El propósito principal de este trabajo es determinar los efectos que tiene la GBP en diferentes dosis, sobre las crisis epilépticas producidas por PTZ, en un plano conductual, para indagar sobre las manifestaciones de las convulsiones y su medición a través de escalas observacionales.

Sueño y epilepsia

*“Somos del mismo material del que se tejen los sueños,
nuestra pequeña vida está rodeada de sueños.”
-William Shakespeare.*

Aristóteles e Hipócrates fueron los primeros en plantear la correlación tan estrecha que existe entre el sueño y la epilepsia, planteamientos que iniciaron el camino de un campo en la investigación en el cual actualmente se conoce la influencia del sueño en la epilepsia y que inversamente la epilepsia modifica el sueño (Mesa, 2015).

Las relaciones posibles entre ambas condiciones son variadas, por mencionar algunas: la oscilación circadiana de algunos síndromes epilépticos restringida al sueño, el impacto de la privación de sueño en el curso de la epilepsia, coexistencia de trastornos del dormir como la apnea del sueño, fragmentación del sueño por crisis nocturnas y el efecto de los medicamentos antiepilépticos en los niveles de vigilancia y sueño (Santín & Godoy, 2007).

Antes del electroencefalograma (EEG), la atención de los investigadores se centraba en la relación de entre las crisis, la hora del día y el sueño. La mayoría de las observaciones se realizaban en pacientes ingresados en instituciones con horarios rígidos (Viteri, 2007).

La polisomnografía es la herramienta básica por medio de la cual se pueden distinguir los estados de vigilancia (Vigilia, SL y MOR) ésta consiste en un registro simultáneo de EEG, electromiograma (EMG) y electro-oculograma (EOG). La vigilia se reconoce por un EEG con ondas de alta frecuencia y baja amplitud, determinado por una ‘desincronización’ de la actividad de las neuronas talámicas y corticales. De la vigilia se pasa al SL el cual presenta de forma característica un EEG con ondas de baja frecuencia y alta amplitud debido a una actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales.

En forma periódica, y siempre precedido del SL, se ingresa en el estado de sueño MOR, a pesar de que el sueño es profundo, el EEG es similar al de la vigilia, esta etapa también se acompaña de una atonía muscular.

De igual importancia se debe reconocer que la vigilia es heterogénea, no es lo mismo un estado de alerta máximo causado por algún estímulo en el ambiente al estado de vigilancia durante el reposo (Tortero & Vanini, 2010).

Por medio de estas herramientas, en observaciones clínicas y experimentales llevadas a cabo en modelos animales ha sido posible estudiar la íntima relación entre la epilepsia y el sueño y se han recabado evidencias sobre como la actividad epiléptica se facilita durante el SL y se inhibe durante el sueño MOR (Martínez, Fernández, Valdés, Magdaleno & Fernández, 2002).

De acuerdo con la fisiología del sueño puede entenderse que en el SL se encuentran múltiples manifestaciones de sincronización neuronal que favorecen los fenómenos patológicos de tendencia sincronizante como son los epilépticos. En cambio, el sueño MOR, se asocia característicamente a desincronización, lo que dificulta la activación simultánea de grupos neuronales involucrados en las descargas epilépticas; agregándose también la ausencia de tono muscular, lo cual bloquea la expresión conductual de las crisis (Valencia, 2006).

Las convulsiones son frecuentes durante el sueño, y pueden alterar la arquitectura del mismo, creando un ciclo nocivo de privación de sueño, lo que conduce a un aumento general en la frecuencia de las convulsiones (Pereira, Bruni, Ferri, Palmi & Nunes, 2012). No obstante el tratamiento de la epilepsia con anticonvulsivantes puede afectar la organización del sueño (Peraita, 2004), respecto a la gabapentina específicamente, se ha referido un incremento en la eficiencia en el SL, pero puede causar a su vez somnolencia diurna (David, 2011).

Las relaciones entre la epilepsia y el sueño son múltiples, de gran interés y probablemente sólo parcialmente conocidas, resultan de gran relevancia no sólo para comprender mejor la neurofisiología de las epilepsias sino por el impacto terapéutico que puede tener el diagnóstico de trastornos del sueño que simulan epilepsia, que coexisten con ella o incluso deriven de la terapia anticonvulsiva.

Epilepsia

*“Los hombres creen que la epilepsia es divina,
meramente porque no la pueden entender.
Pero si llamasen divino a todo lo que no pueden entender,
habría una infinidad de cosas divinas.”
-Hipócrates*

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2009) la epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes, dichas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y en ocasiones se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres.

Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales, dichas descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro y las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves.

Por otra parte, es conocido que la ecología es determinante para algunas formas de epilepsia, un ejemplo de ello es la presencia de coprofagia en un lugar o país donde la teniasis sea endémica, lo anterior garantiza la aparición de nuevos casos de epilepsia, causada por cisticercosis en forma permanente como es el caso de México (Senanayake & Román, 1993).

En nuestro país son escasos los estudios epidemiológicos sobre enfermedades neurológicas, sin embargo, una investigación llevada a cabo por Cruz y Vázquez (2002) en donde se analizan la prevalencia de algunos padecimientos neurológicos, reportan que la epilepsia fue la condición más frecuente con una prevalencia de 6.8 por cada mil personas.

La descripción de la epilepsia en la población requiere reunir varias variables, como: el número de casos de epilepsia, la población en riesgo de enfermarse, lugar geográfico y desarrollo socioeconómico. En un panorama más general es sabido que la epilepsia es uno de los cinco desórdenes neurológicos con mayor prevalencia, incidencia y mortandad en el mundo (Burneo, Tellez-Centeno & Wiebe, 2005). Se calcula que cerca del 1% de la población general padece epilepsia (Caraballo & Fejerman, 2009).

La OMS en 2016 reporta que en todo el mundo unos 50 millones de personas padecen epilepsia lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común, además es importante remarcar, que el 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos (Meggido et al., 2016).

Como es claro, la magnitud de la epilepsia es considerable y sus consecuencias son diversas ya que impactan tanto en el plano individual como en el familiar, social y económico (Caraveo et al., 1996).

Clasificación de las epilepsias

Clasificar las crisis epilépticas no significa otra cosa que describirlas correctamente, identificarlas para su correcto diagnóstico y para la selección del tratamiento específico (Feria, Martínez & Rubio, 1989). Asimismo, el sistema de clasificación de las crisis y las epilepsias se somete constantemente a revisiones para obtener una actualización y mejora en la comprensión de la enfermedad (Núñez, Plasencia & Jorge, 2009).

Una *crisis epiléptica* es definida como: la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a la actividad neuronal excesiva anormal o a la sincronización de la actividad eléctrica en el cerebro (Fisher et al., 2005).

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés *International League Against Epilepsy*) clasifica las crisis epilépticas en generalizadas y focales (Tabla 1).

Las crisis generalizadas se originan en algún punto del encéfalo y se propagan rápidamente en redes neuronales a toda la corteza. Las descargas eléctricas generalizadas siempre conducen a la pérdida de la conciencia. En contraste las crisis focales son causadas por descargas eléctricas anormales en un área localizada del encéfalo (Berg et al., 2010).

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas. ILAE
Crisis generalizadas
Tónico-Clónica (en cualquiera de sus combinaciones)
Ausencia
Típica
Atípica
Ausencia con características especiales
Ausencia mioclónica
Mioclónicas palpebral
Mioclónica
Mioclónica atónica
Mioclónica tónica
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales
Desconocidas
Espasmos epilépticos
Nota: Las crisis que no pueden ser diagnosticadas dentro de una de estas categorías, se deben clasificar hasta contar con más información que permita su diagnóstico exacto.

Una sola convulsión no es sinónimo de epilepsia (hasta un 10% de la población mundial sufre una convulsión a lo largo de su vida). La epilepsia se define por dos o más convulsiones no provocadas (Meggido et al., 2016).

Para un diagnóstico de epilepsia es necesario la presencia de una crisis en asociación con una alteración permanente del encéfalo capaz de desencadenar más crisis (Fisher et al., 2005).

Por otra parte, para la clasificación de los síndromes epilépticos se toman en cuenta variables como: edad de aparición, consecuencias, antecedentes cognoscitivos y del desarrollo características electroencefalográficas, factores desencadenantes de crisis y patrones de ocurrencia de las crisis con respecto al dormir (Tabla 2).

Tabla 2. Síndromes Epilépticos. ILAE
<p>Síndromes electro-clínicos organizados por edad de inicio</p> <p>Periodo neonatal</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia neonatal familiar benigna (ENFB) Encefalopatía mioclónica temprana (EMT) Síndrome de Ohtahara <p>Infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias Síndrome de West Epilepsia mioclónica en la infancia (MEI) Epilepsia infantil benigna Epilepsia infantil familiar benigna Síndrome de Dravet Encefalopatía mioclónica en desórdenes no progresivos <p>Niñez-Adolescencia</p> <ul style="list-style-type: none"> Crisis febriles plus (FS+) (puede comenzar en la infancia) Síndrome de Panayiotopoulos Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas Epilepsia benigna con espigas centro-temporales Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica-dominante Epilepsia occipital infantil de inicio tardío Epilepsia con ausencias mioclónicas Síndrome de Gastaut-Lennox Encefalopatía epiléptica con ondas y espigas continuas durante el sueño Síndrome de Kleffner-Landau Epilepsia de ausencia juvenil <p>Adolescencia-Adulto</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia con crisis tónico clónicas únicas Epilepsia mioclónica progresiva Epilepsia predominantemente autosómica con características auditivas Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal <p>Menos específico con relación a la edad</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia focal familiar con focos variables Epilepsia refleja <p>Constelaciones distintivas</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal Síndrome de Rasmussen Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico Epilepsia hemipléjica- hemiconvulsiva <p><i>Los síndromes epilépticos que no se ajustan a estas categorías, primero se clasifican por la presencia o ausencia de una estructura o condición metabólica conocida, luego por el modo en el que comienza la crisis (generalizada vs focal).</i></p> <p>Epilepsias atribuidas y organizadas por causas metabólicas-estructurales.</p> <ul style="list-style-type: none"> Malformación del desarrollo cortical (hemimegalocéfalia, heterotopías, etc.)

- Síndromes neurocutáneo (complejo de esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc.)
- Tumor
- Infección
- Trauma
- Angioma**
- Insultos perinatales
- Accidente cerebrovascular
- Epilepsia de causa desconocida**
- Condiciones con crisis epilépticas que no son diagnosticadas como una forma de epilepsia en si**
- Crisis neonatales benignas
- Crisis febriles

Recientemente se presató una propuesta actualizada para la clasificación de epilepsias sugiriendo cuatro niveles diagnósticos: tipo de convulsión, categoría de epilepsia, síndrome de epilepsia y epilepsia con etiología específica (Scheffer et al., 2016) (Figura 1).

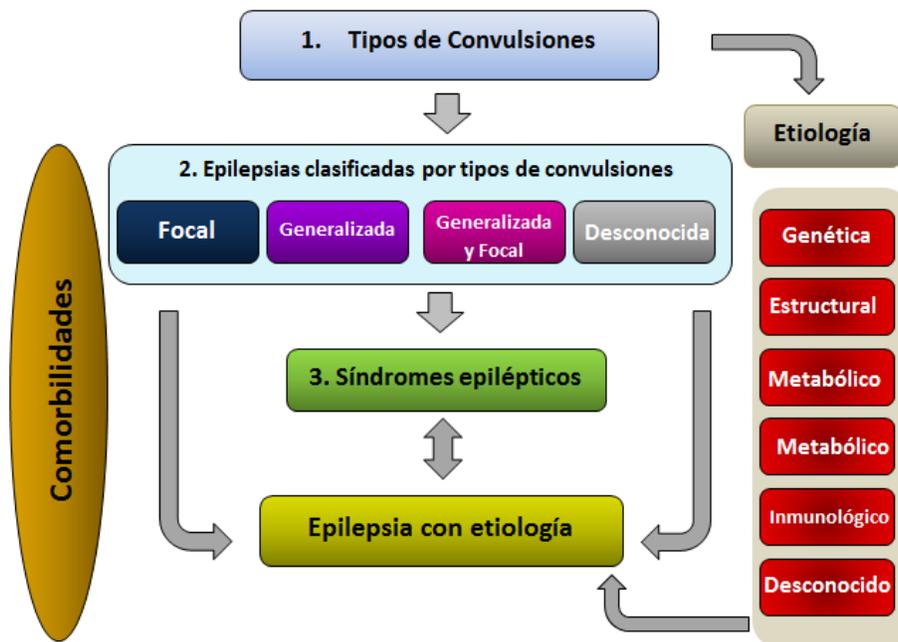


Figura 1. Marco para la clasificación de la epilepsia

El término genético se refiere a la etiología en un individuo si hay un síndrome de epilepsia que se sabe que es principalmente genético, basado en la evidencia de estudios familiares y de gemelos. Aunque el gen subyacente puede identificarse para algunos individuos, en la mayoría de los casos, no se conocerá la mutación genética subyacente (Scheffer et al., 2016).

Fisiopatología de la epilepsia

*“La psicología fisiológica es competente para investigar las relaciones que se dan entre los procesos de la física y los de la vida mental.”
-Wilhelm Wundt.*

Las enfermedades del ser humano pueden entenderse como una fisiología alterada (fisiopatología). Algún desencadenante de una enfermedad (una mutación en un gen o la invasión por un microorganismo bacteriano) actúa en el sistema y el cuerpo reacciona con respuestas moleculares, celulares y sistémicas que son los síntomas y signos de la enfermedad (Hammer & Mc Phee, 2015).

Por lo tanto, el conocimiento apropiado de la estructura y su función normal y las maneras en que éstas pueden alterarse nos brinda herramientas para entender el trastorno y diseñar un tratamiento eficaz.

Los impulsos eléctricos son transmitidos a lo largo de las innumerables cadenas neuronales en el encéfalo; la transmisión de impulsos continúa según un patrón ordenado, que asegura un resultado habitual. En condiciones normales, la actividad eléctrica del cerebro se mantiene en un estado de equilibrio dinámico regulado por procesos neuronales inhibitorios y excitatorios.

Para ello algunos neurotransmisores tienen un efecto excitador, como el glutamato, que aumentan la transmisión del impulso nervioso, mientras que los neurotransmisores inhibitorios como el GABA (ácido gamma-aminobutírico), intentan frenar una mayor transmisión de impulsos (Gramm & Dam, 1995). Por esta razón el fenómeno epiléptico se ha descrito en términos de una descarga electrofisiológica anormal, que abarca una población de neuronas.

Estos disparos eléctricos sincronizados desordenados de algunas poblaciones neuronales en el sistema nervioso central producen las crisis epilépticas y se manifiestan como síntomas positivos de la función asignada a ese grupo de neuronas (crisis focal) e incluso pueden añadirse nuevos grupos neuronales y así alcanzan el sistema reticular ascendente y descendente de tal forma que alteran la consciencia del individuo dando origen a una crisis generalizada (Cabo, Villanueva & Prieto, 2006).

Las crisis tónicas, por ejemplo, se caracterizan en el EEG por presentar espigas de alta amplitud, mientras que las crisis clónicas se pueden caracterizar por presentar patrones de espiga-onda.

La actividad epiléptica se compone de tres periodos (Núñez, Plasencia & Jorge, 2009):

- 1) *Periodo ictal* que corresponde a la crisis epiléptica *per se*, es un evento intermitente que presenta un patrón del EEG hipersincrónico asociado a cambios conductuales.
- 2) El *periodo posictal* es aquel que se presenta inmediatamente después de la crisis epiléptica y cuya duración puede variar desde unos minutos hasta días. En este período se presenta la depresión posictal en la cual existen inmovilidad corporal, automatismos, amnesia anterógrada y analgesia.
- 3) El *periodo interictal*, es el transcurrido entre una crisis y otra.

El aura, es un signo premonitorio por excelencia, el aura ya es en sí parte de la crisis epiléptica. Es decir, ocurre porque las crisis convulsivas generalmente se inician en una región aislada del cerebro, conocida como foco convulsivo y gradualmente se extienden a todo el cerebro (Figura 2).

Muchas auras se manifiestan a través de sensaciones como: náusea, mareo, sudoración, taquicardia, taquipnea, sensaciones de angustia, etc.

De acuerdo con la localización del área epileptógena, será el tipo de aura (Brailowsky, 1999).

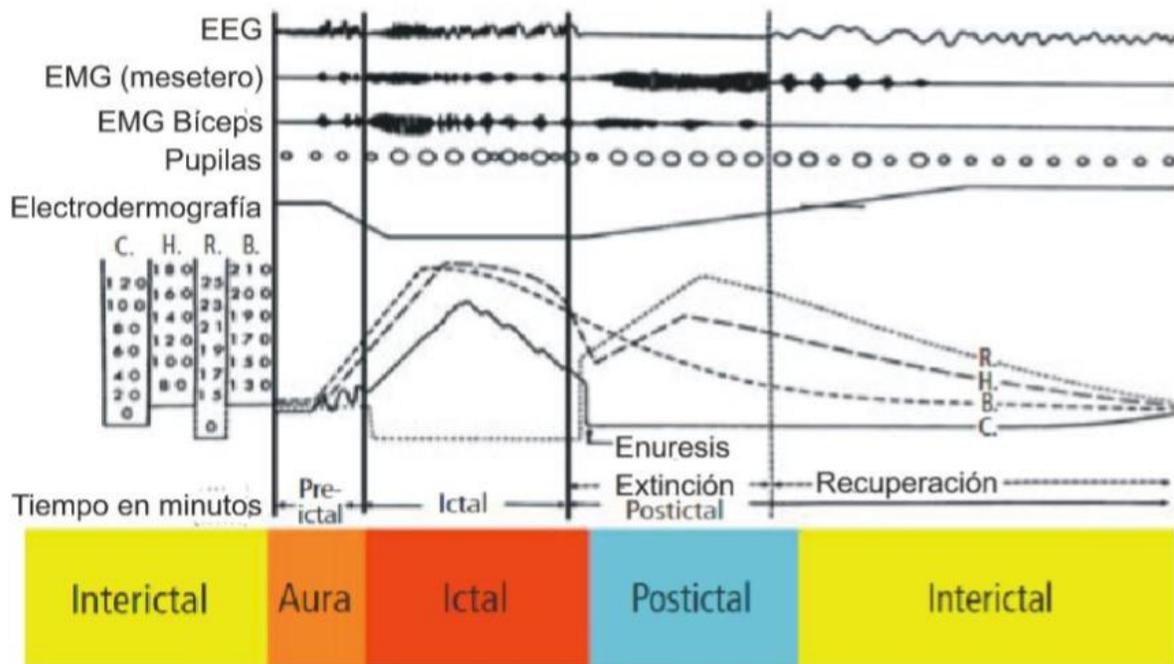


Figura 2. Cambios autonómicos durante una crisis epiléptica generalizada.

Tomado de: (Grande, 2013).

Generalidades del tratamiento en epilepsia

“Podemos rezar por una víctima del cólera o podemos darle 500mg de tetraciclina cada doce horas.”

-Carl Sagan.

En general las crisis epilépticas dañan el encéfalo, el resultado de una crisis es que se pierden células nerviosas, además las crisis también aumentan el riesgo de accidente según dónde y cuándo se produzcan. Al lado de ello la epilepsia está asociada con riesgos importantes en cuanto a morbilidad, por lo cual es de suma importancia el control o la reducción de las crisis.

En alrededor del 80% de los pacientes con epilepsia, las crisis pueden controlarse de manera eficaz con fármacos, pero entre el 10 y el 20% de las personas con epilepsia tiene *crisis refractarias*. Se considera epilepsia refractaria, al tratamiento de los pacientes que continúan teniendo crisis a pesar de haber tomado más de tres fármacos antiepilépticos diferentes (Caraballo & Fejerman, 2009).

Cuando todos los medicamentos han fallado se pueden intentar terapias conductuales, dietéticas, hormonales (Brailowsky, 1999) y de estimulación eléctrica (Vanegas, Velásquez, López, Morales & Lizardi, 2002).

En algunos casos para eliminar el área epileptógena se practica una cirugía a aquellos pacientes que reúnan los criterios necesarios, asimismo para los pacientes no beneficiados por un tratamiento farmacológico, una alternativa viable puede ser el *neurofeedback*, el cual tiene como propósito mejorar la actividad electroencefalográfica por medio del condicionamiento operante (Tan, Thornby, Thornby & Strehl, 2009).

Por otro lado, se debe tomar siempre en cuenta las diferencias individuales en respuesta a los medicamentos y considerar que la ingesta de cualquier fármaco implica efectos colaterales, en el caso de los anticonvulsivos los más comunes pueden

ser: somnolencia, hipomnesia, dificultad para controlar brazos y piernas, vértigo, diplopía, náuseas y cefaleas.

De igual importancia un aspecto en ocasiones olvidado es que el diagnóstico de la epilepsia conlleva también diversas morbilidades psicosociales. Algunas personas tienen dificultades en aceptar el diagnóstico y sienten ansiedad en relación al estigma y los problemas que deben enfrentar en diversas esferas de su vida, por lo cual, la meta del tratamiento debe estar dirigida a reducir los efectos nocivos de la epilepsia en el contexto de la vida del paciente. Se sabe que este cuadro psicosocial causa un impacto social mayor que el que provoca la propia enfermedad (Medina, 2004).

Lo anterior implica un enfoque terapéutico integral conformado por múltiples profesionales de la salud, que va más allá del uso de antiepilépticos y: “hay que aprender a manejar la epilepsia antes de que la epilepsia nos maneje”.

Fármacos Antiepilépticos

Casi el 80% de los tipos de epilepsia pueden ser controladas mediante fármacos. Pieza fundamental de ello es la realización de un diagnóstico correcto y oportuno. Además, existen otros factores a tener en cuenta como la edad, si hay enfermedades, alergias u otros tratamientos médicos asociados. El primer tratamiento siempre debe ser con monoterapia, con dosis lentamente ascendentes hasta alcanzar un control total de las crisis o la aparición de efectos adversos (Díaz, 2004).

El tratamiento se fundamenta en la administración de fármacos antiepilépticos en dosis repetidas e iguales a intervalos regulares durante prolongados periodos de tiempo. En un inicio el nivel plasmático de la droga aumenta con cada dosis, debido a que la absorción es mayor que la eliminación, de tal manera que el fármaco se va acumulando en el organismo hasta que la eliminación, que se ha ido incrementando en proporción al aumento de nivel plasmático, es igual a la cantidad administrada en

cada dosis y por tanto la cantidad de fármaco en el cuerpo permanece estable (Villarejo, 1998).

Es cierto que los medicamentos antiépilepticos no curan la epilepsia, sino más bien previenen la aparición de crisis, pero también es cierto que entre más inmediato se controlen las crisis, más oportunidad existe de que el paciente lleve una vida normal, es por eso que el criterio que debe predominar en todo momento es el bienestar del paciente.

Un fármaco ideal para la epilepsia es aquel que se absorbe rápida y completamente, que no irrita al hacerlo, que no se combina con ninguna sustancia o molécula presente en el plasma, que alcanza niveles suficientes en la sangre en un tiempo corto, que llega al sitio de acción con rapidez y que no afecta otras funciones por supuesto (Brailowsy, 1999).

De igual importancia es que para conocer la utilización óptima de los fármacos antiépilepticos debe comprenderse su mecanismo de acción. La acción biológica de los antiépilepticos se compone de tres elementos: el *biofarmacéutico* referente a los medicamentos eficaces, seguros y estables, el *farmacocinético* que involucra aspectos sobre la absorción, metabolismo, distribución y eliminación del fármaco y el *farmacodinámico*, entendido como la acción que ejerce el fármaco en el organismo (Medina, 2004).

En la farmacoterapia de la epilepsia es importante seleccionar al agente o combinación de agentes más apropiada para el control de crisis de cada individuo con sus respectivos y considerables efectos adversos (López, Bravo & Solís, 2005). Actualmente existen diversidad de fármacos, algunos denominados de primera y algunos otros de segunda generación (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los fármacos antiépilepticos.
Fármacos antiépilepticos “clásicos”
Fenobarbital
Fenitoína
Primidona
Etosuximida
Carbamacepina
Valproato
Benzodiacepinas
Fármacos antiépilepticos “nuevos”
Vigabatrina
Lamotrigina
Felbamato
Gabapentina
Topiramato
Tiagabina
Oxcarbacepina
Levetiracepam
Pregabalina

Tomado de: (González, Ochoa, & Sempere, 2005).

Es importante mencionar que entre 1990 y 2011 se aprobaron los nuevos fármacos antiépilepticos los cuales ofrecen algunas ventajas farmacocinéticas y una tolerabilidad mejorada, su diseño ha pretendido por otro lado ser una alternativa para el control de los pacientes con epilepsia farmacoresistente (Bialer, 2012).

Gabapentina

La gabapentina (GBP) fue desarrollada con el fin de obtener una sustancia estructuralmente análoga al GABA (ácido gamma-aminobutírico), principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), es un fármaco antiépileptico que puede cruzar la barrera hematoencefálica, incrementa la síntesis de GABA, disminuye la síntesis de glutamato y actúa a nivel de los canales de calcio.

La GBP se absorbe de 40 a 60% y el pico de mayor concentración plasmática se alcanza entre las 2 y 4 horas de ingestión, además el fármaco no es metabolizado y se elimina por completo por el riñón en una forma no modificada y su vida media de eliminación es de 7 a 9 horas (Caraballo & Fejerman, 2009).

El mecanismo de acción de la GBP está asociado a su unión a una proteína auxiliar en la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje (Figura 3). Esta unión provoca la reducción del influjo de calcio en los terminales presinápticos, impidiendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P, lo que explica su efecto antiepiléptico (Targas, Contreras, & Ríos, 2014).

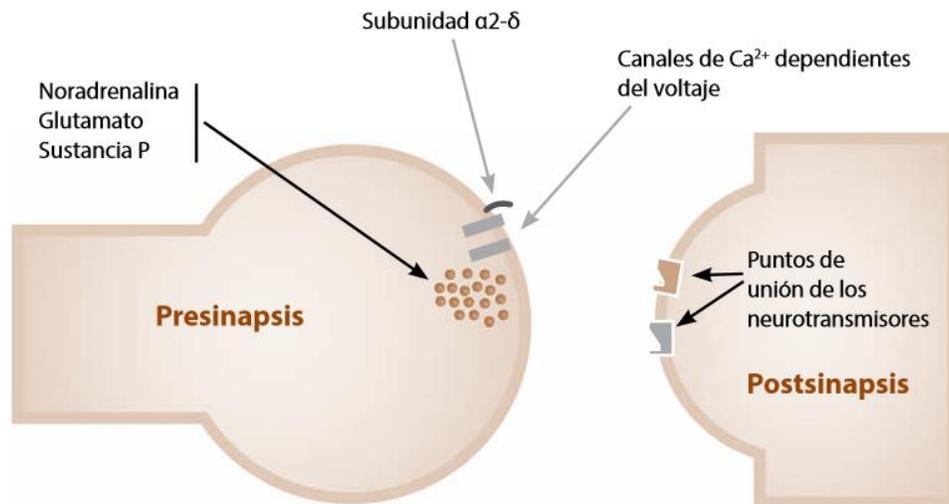


Figura 3. Mecanismo de acción de la Gabapentina

De esta manera se inhibe la liberación de neurotransmisores en diversas áreas del SNC, sin embargo para algunos autores la dosis necesaria para bloquear tales canales es mucho mayor de la eficaz en el ámbito clínico (Baños & Malouf, 2002).

Todos los fármacos son capaces de provocar efectos adversos de importancia variable, en el caso de la GBP los efectos adversos más comunes son: somnolencia, mareos, ataxia, aumento de apetito, cefalea, temblor, náuseas y fatiga (Viteri, 1997).

A pesar de ello la GBP tiene el mejor perfil farmacocinético de entre todos los antiepilépticos comercializados, es un fármaco eficaz en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, tanto en politerapia como en monoterapia. Los pacientes tratados con GBP refieren mejoría en su calidad de vida (Herranz, 2002).

Modelos Experimentales

*“La percepción, sin comprobación ni fundamento,
no es garantía suficiente de la verdad”.*
-Bertrand Russell.

El estudio de muchas enfermedades se ha llevado a cabo por medio de la creación de ciertas condiciones experimentales que se desarrollan en los laboratorios de investigación, tales condiciones experimentales se generalizan para cristalizarse en modelos experimentales que permiten la reproducción de la patología a estudiar, para probar fármacos o desarrollar tratamientos (Cole, Koh & Zheng, 2002).

También los modelos experimentales tienen como objetivo facilitar el estudio de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas desde sus causas hasta sus consecuencias y representan un punto fundamental en el desarrollo de avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento.

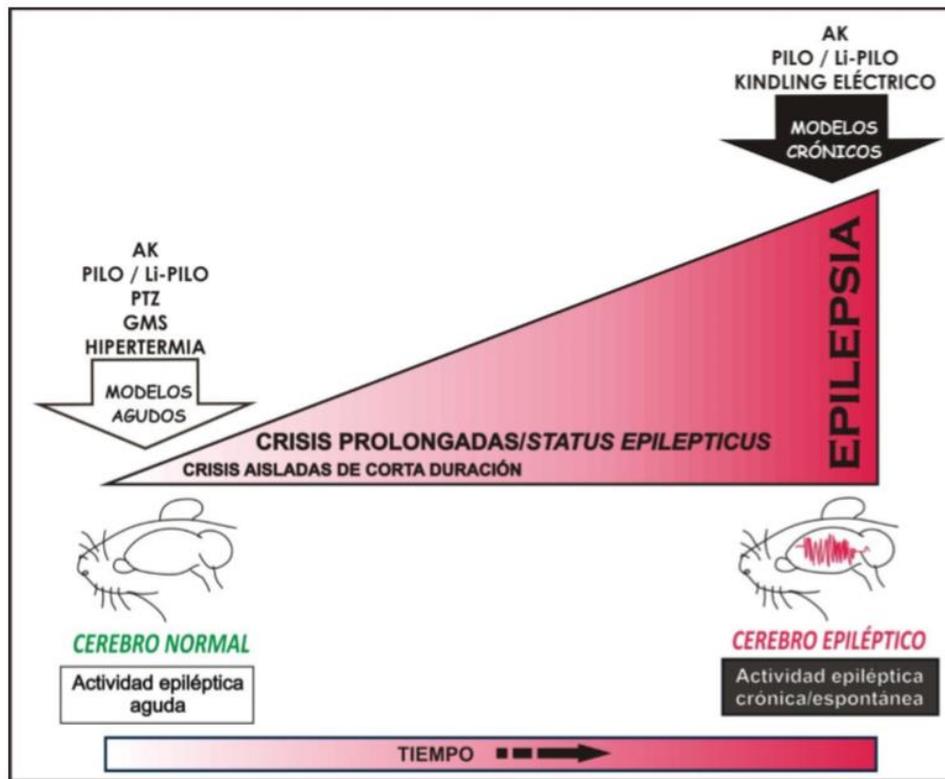
El uso de modelos animales permite al investigador controlar variables en la generación de crisis convulsivas además de obtener un acercamiento a los mecanismos que subyacen a las mismas y el daño producido por éstas, asimismo los modelos animales han proporcionado información sobre la diversidad de cambios conductuales, estructurales y funcionales que se producen como resultado de crisis epilépticas (Scantlebury et al., 2007).

Asimismo, el empleo de modelos animales aporta conocimientos básicos necesarios para el entendimiento de la epilepsia en el hombre, dichos modelos pueden clasificarse en agudos y crónicos (Figura 4).

Los modelos agudos implican la administración de agentes químicos, estimulación eléctrica y desajustes iónicos o metabólicos que producen una actividad epiléptica o

convulsiones de manera transitoria. En estos modelos las convulsiones se inducen en animales sanos, no epilépticos. Por otra parte, los modelos crónicos producen actividad convulsiva persistente, ya sea por lesiones estructurales, estimulación eléctrica repetida de alguna estructura o que ocurren espontáneamente en especies animales genéticamente propensas.

Figura 4. Diferencia entre los modelos agudos y crónicos de la epilepsia.



A su vez también existen al menos tres categorías aceptadas para clasificar a los modelos experimentales de epilepsia: (Tabla 4)

- a) Considerando la duración del protocolo para inducir las crisis convulsivas.
- b) La causa de la actividad convulsiva.
- c) El tipo de actividad eléctrica que genera.

Tabla 4. Modelos experimentales de epilepsia en ratas.			
Tipo Agente Pro/epiléptico.	Agente Causante.	Tipo de actividad epiléptica generada.	Tipo protocolo (duración)
Químico	Ácido Kaínico	Crisis parciales complejas Secundariamente generalizadas	Agudo, Crónico
	Pilocarpina	Crisis parciales complejas Secundariamente generalizadas	Agudo, Crónico
	Pentilentetrazol	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo
		Crisis parciales complejas	Crónico
		Crisis de ausencia	Agudo
	Glutamato monosódico	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo, Crónico
	Fluoroetil	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo
Toxina tetánica	Crisis secundariamente generalizadas	Crónico	
Físico	Kindling eléctrico	Crisis parciales complejas Secundariamente generalizadas	Crónico
	Postdescargas corticales	Crisis parciales complejas o crisis mioclónicas	Agudo
	Electrochoques	Crisis mioclónicas, crisis tónico-clónicas	Agudo
	Hipertermia	Crisis parciales complejas Secundariamente generalizadas	Agudo, Crónico
	Hipoxia	Crisis tónico-clónicas	Agudo
Genético	Ratas genéticamente propensas a crisis de ausencias	Crisis de ausencias	Descargas espiga-onda espontáneas
	Ratas genéticamente propensas a la epilepsia	Crisis convulsivas primaria o secundariamente generalizadas	Sonido

Tomado de: (Zavala & López, 2011).

Modelo de Pentilentetrazol

Dentro de los modelos químicos que consisten en la inducción de actividad convulsiva o no como consecuencia de la administración de sustancias excitadoras o agentes que disminuyen o bloquean la neurotransmisión inhibitoria se encuentra el Modelo de Pentilentetrazol (PTZ).

El llamado *Kindling* químico puede ser inducido por administración de dosis ya sea localizada o sistémica de agentes farmacológicos que generan convulsiones.

El PTZ es un antagonista de los receptores GABA, que tiene una acción convulsivante al unirse de modo no competitivo al sitio de picrotoxina evitando la acción del neurotransmisor inhibitor GABA (Racine, Steingart, Bureau & McIntyre, 2003).

Es también el agente químico más usado para generar *Kindling* químico, debido a que es un modelo fácil de usar y las crisis producidas generan baja mortalidad, características que lo convierten en un modelo de primera elección para la investigación de fármacos con efecto anticonvulsivante (Zavala & López, 2011).

Otra particularidad del PTZ es la facilidad con la que atraviesa la barrera hematoencefálica y su latencia del inicio de crisis, la cual será dependiente de la dosis suministrada (Szyndle et al., 2002).

Además, las manifestaciones conductuales causadas por el PTZ lo hacen un modelo de crisis generalizadas, que se asemejan al *Kindling* eléctrico. En dosis altas produce de forma fiable convulsiones tónico-clónicas en ratas y es una medida eficiente de susceptibilidad de las crisis para probar nuevos fármacos. El modelo de PTZ se utiliza generalmente como un modelo de laboratorio, la administración única de PTZ refleja lo que correspondería a una epilepsia parcial compleja en los seres humanos (Hansen, Sperling & Sánchez, 2004).

La estimulación eléctrica o química produce respuestas conductuales que pueden clasificarse, ya que existe una clara progresión en el desarrollo de crisis, a su vez estos modelos utilizan medidas simples de actividad, como la expresión final de la convulsión (Kupferberg, 2001).

El modelo de inducción química por PTZ es útil para evaluar las convulsiones tónico-clónicas, ya que son muy similares a las que se presentan en humanos. Se piensa que los componentes electrográficos y conductuales de las convulsiones son similares a las convulsiones parciales humanas, ya que el componente focal de la

convulsión puede progresar hacia una convulsión generalizada (Sarkisian, 2001). En este modelo se puede cuantificar el efecto de los fármacos tanto en los tipos de crisis focales como en los generalizados.

La aplicación sistémica de dosis bajas de PTZ [20mg/kg] producen crisis de ausencia mientras que dosis mayores a 50mg/kg producen crisis convulsivas de tipo generalizadas; tal administración de dosis altas de PTZ en ratas produce un patrón típico convulsivo (Ramos et al., 2012). El patrón conductual consiste inicialmente en movimientos faciales, piloerección y cola erguida, seguida de espasmos musculares, provenientes de la musculatura del tronco y cuello, que se propagan a las extremidades, posteriormente el animal pierde la postura y se desencadena la fase clónica, que es característica por una serie de movimientos involuntarios bruscos, seguidos de la crisis tónica la cual consiste en una hiperextensión de las extremidades.

Por lo anterior, la administración de PTZ se considera un modelo ideal para el estudio de crisis tónico-clónicas generalizadas.

Debe recordarse que los modelos animales sólo proporcionan opciones para determinar que compuestos deben desarrollarse, no predicen la eficacia en el tratamiento de la epilepsia humana. La última prueba para demostrar el efecto anticonvulsivo requiere el uso de pacientes para validar las conclusiones obtenidas de modelos animales.

Bioética en animales de laboratorio

*“Primero, fue necesario civilizar al hombre
en su relación con el hombre,
Ahora, es necesario civilizar al hombre,
en su relación con la naturaleza y los animales”
-Víctor Hugo.*

La bioética animal es definida como el conjunto de normas éticas que regulan el comportamiento y las relaciones del hombre con los animales (De Jesús, 2002). A la inversa la ética antropocentrista plasma la idea de que la vida humana es mucho más valiosa que la vida animal, noción que subyace en muchas actitudes y conductas habituales, estableciendo que se llegue a preferir cualquier grado de sufrimiento animal a la lesión del ser humano (Concepción, Peña, & García, 2007).

El uso de animales inició en la prehistoria junto con su domesticación y aprovechamiento para diferentes tareas, entre ellas: carga, transporte y alimentación; sin embargo, cuando un animal enfermaba ya no servía para dichos propósitos por lo que había que curarlo con los medios disponibles y cada vez que esto ocurría se estaba realizando un experimento (Pérez, 2008).

En la actualidad los animales son “enfermados” para diseñar los mejores tratamientos para algún padecimiento, por lo que el uso de animales en la experimentación científica ha sido y seguirá siendo de vital importancia para la vida humana y no humana por supuesto, ya que el beneficio que se obtiene de las investigaciones mejorará también el futuro bienestar animal (Garcés & Conrado, 2012).

Los animales utilizados en modelos experimentales van desde peces hasta primates no humanos, aunque la mayoría son ratas y ratones. Son utilizados principalmente en las áreas de: experimentación, pruebas de constatación,

diagnóstico, elaboración de vacunas, mejoramiento de técnicas quirúrgicas y enseñanza (Aluja, 2002).

La investigación con animales es tan antigua como la ciencia misma, razón por la que, en la medida en que se han definido condiciones de trabajo en el área, se han ido ajustando las políticas en investigación que permiten mejorar las condiciones en las cuales viven y se tratan a los animales, es imprescindible remarcar que gracias al uso de los mismos se han hecho grandes descubrimientos para un gran número de afecciones humanas y animales (Cardozo & Mrad, 2008).

De igual forma, debe considerarse como lo menciona el *Institute For Laboratory Animal Research* (IFLAR) en 2011, que la decisión de utilizar animales en la investigación es una concesión concedida por la sociedad a comunidad investigadora con la expectativa de que su uso proporcionará nuevos conocimientos o conducirá a una mejora en el bienestar tanto humano como de estos animales.

La primera Ley que protege a los animales contra la crueldad fue decretada en el Reino Unido en 1876 y posteriormente los gobiernos de otros países aprobaron leyes similares. Así la *American Veterinary Medical Association* plantea que todos los aspectos del bienestar animal incluyen: alojamiento adecuado, manejo, alimentación, prevención de enfermedades, cuidado responsable y cuando sea necesaria la eutanasia humanitaria. No está de más mencionar que la minimización y eliminación del dolor en los animales debe estar presente como parte de cualquier actividad que se realice.

En Latinoamérica los países más avanzados en esta normatividad son México, Argentina y Brasil. En 1999 en México se consideró necesario establecer criterios uniformes que permitieran regular eficientemente la operación de las actividades relacionadas con la producción, manejo, uso y cuidado de los animales y se expidió la Norma Oficial Mexicana 062-ZOO (Botero & Gómez, 2013).

Rusel y Burch en 1959 propusieron el principio de las tres R de la técnica humanitaria: Reemplazar, Reducir y Refinar. El reemplazo alude al uso de otros métodos de investigación que no utilicen animales cuando esto sea posible; la reducción implica disminuir el número de ejemplares en los estudios de modo que se obtengan resultados similares, y el refinamiento significa inducir métodos para aliviar o minimizar el dolor, estrés o sufrimiento de los animales en las pruebas experimentales (Osorio, 2006).

Finalmente deben considerarse los diferentes antecedentes culturales, el nivel de educación y las restricciones económicas ya que son factores que influyen para que el enfoque en el uso de animales en la investigación sea distinto en cada país, y en consecuencia que no en todas partes existan mecanismos formales de regulación y legislación al respecto (Vanda, 2003).

Análisis Conductual

*“Recuerda que de la conducta de cada uno,
depende el destino de todos”.*
-Alejandro Magno

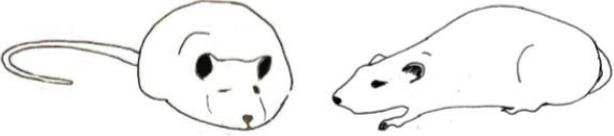
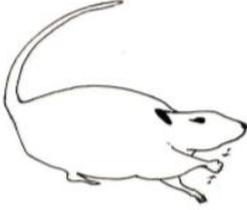
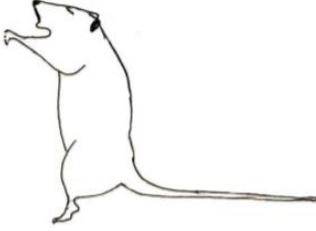
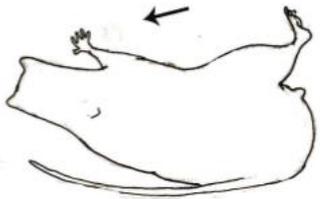
Aunque la clase de datos que se refiere el estudio de la conducta es uno de los más comunes de la experiencia humana, sólo recientemente ha venido a ser considerado como un objeto de estudio científico válido y aparte de su interés intrínseco, el estudio del comportamiento constituye una tarea muy estimulante desde el punto de vista intelectual y tiene un importante valor práctico.

En el desarrollo de crisis epilépticas en animales, se evalúan los cambios comportamentales que incluyen: inmovilidad, mioclonias, ataques clónicos y ataques tónico-clónico, dependiendo de la gravedad de la crisis (Javela, 2011).

Para valorar el comportamiento observado en el *Kindling* con PTZ, se emplean escalas de evaluación de crisis convulsivas, ya que ello nos da un indicador sobre la gravedad de las mismas.

Escala de Racine

La escala de conducta propuesta por Racine en 1972 es comúnmente utilizada para evaluar la intensidad de las crisis epilépticas, en diferentes modelos experimentales de crisis. Dicha escala categoriza cinco etapas de intensidad basadas en la conducta repetitiva de los animales durante la convulsión (Lütthann, Fabene, & Luijtelaar, 2009). Incluyen: “movimientos de la boca y cara” (etapa 1); “cabeceo” (etapa 2); “clonus de extremidades anteriores” (etapa 3); “convulsiones erguidas” (etapa 4); “convulsiones erguidas y caídas” (etapa 5). (Tabla 5).

Tabla 5. Ejemplificación de estados epilépticos (Mondragón, 2009).		
Estado 1	Mioclonias faciales y movimientos de masticación, ausencias.	
Estado 2	Movimientos clónicos de la cabeza (jalones y/o movimientos repetitivos en U o 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 tónico-clónicas generalizadas, pérdida de control postural y caída.	

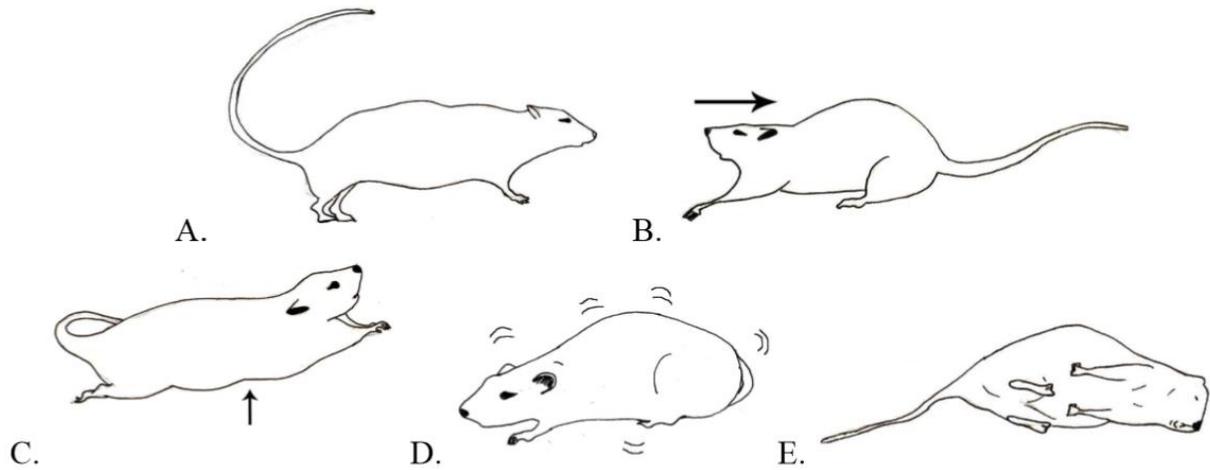
Racine desarrolló la escala mediante la investigación de la relación entre cambios electroencefalográficos y el desarrollo de crisis motoras, dentro de ella, los cinco estados de crisis convulsivas abarcan desde movimientos oculares hasta una crisis generalizada (Martínez, 2009).

Tabla 6. Conductas estereotipadas y epilépticas de la rata.	
Conductas estereotipadas	Conductas epilépticas
1. Levantamiento soportado	1. Sacudidas de perro
2. Levantamiento no soportado	2. Mioclonias faciales
3. Bebe	3. Movimientos masticatorios (sin alimento)
4. Come	4. Ausencia
5. Camina	5. Movimientos clónicos de cabeza
6. Lame	6. Erguida (al caminar o quita)
7. Rasca	7. Rigidez de cola
8. Aseo Cara	8. Clonus unilateral de miembros anteriores
9. Aseo Cuerpo	9. Erguimiento con clonus bilateral de miembros anteriores
10. Aseo Genital	10. Caída con crisis generalizada
11. Husmeo	11. Tetanización
12. Inmóvil Despierta	12. Convulsión con salto
13. Acostada	13. Espasmos
	14. Temblor
	15. Masticación de aserrín (en vez de comida)

En la *Tabla 6*, se enlistan las conductas que fueron evaluadas durante el experimento. La columna izquierda muestra las conductas normales de la rata y la columna derecha enumera las conductas descritas para la progresión de inducción hecha por Racine en 1972, agregando: 6, 7, 11, 12, 13, 14 y 15, conductas que fueron valoradas como epilépticas por Mondragón en 2009 que no habían sido descritas previamente en la escala de Racine.

A partir de la observación de los animales durante las crisis, las conductas asociadas a las crisis no descritas previamente, fueron consideradas y cuantificadas como conductas epilépticas. Estas se agruparon a un nivel en particular por encontrarse asociadas a las conductas propias del nivel o ser antecesoras a éstas (Figura 5).

Figura 5. Conductas asociadas para la progresión de crisis epilépticas.



A. Erguimiento y rigidez de cola; el animal camina con los miembros extendidos, la cola puede mantenerse rígida. Podía presentarse rigidez de la cola sin rigidez en los miembros. B. Espasmos; el animal súbitamente tenía contracciones musculares en todo el cuerpo resultando en "jalones" o "saltos" hacia atrás. C. Convulsión con salto; no había pérdida de conocimiento durante una crisis motora generalizada por lo que "corría" pero al presentar contracciones musculares resultaban en saltos anormales acompañados de mioclonias faciales. D. Temblores. E. Tetanización; el animal en el pico de una crisis convulsiva podía llegar a la rigidez muscular total.

Planteamiento del problema

“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como un aviso de nuestra ligereza o ignorancia.”

-Santiago Ramón y Cajal

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica con gran repercusión social y económica, caracterizada por la presencia de episodios recurrentes denominados crisis epilépticas. Estas son descargas paroxísticas, hipersincrónicas, excesivas e incontroladas de un elevado número de neuronas (Fernández et al., 2015).

La prevalencia de esta condición neurológica grave, oscila entre 5 y 8 casos por cada 1,000 habitantes, varía según el tipo de estudio, metodología empleada y el país estudiado (Bodalia et al., 2013).

La Organización Mundial de la Salud en 2016 reporta que en todo el mundo unos 50 millones de personas padecen epilepsia lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común, agregando a ello que el 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos (Meggido et al., 2016).

El tratamiento farmacológico de la epilepsia está orientado a evitar las crisis convulsivas, tratando de no interferir con la función cerebral normal o producir efectos indeseables que afecten la calidad de vida del paciente.

Las pruebas preclínicas tradicionales de los fármacos anticonvulsivos se realizan en modelos animales, debido a que estos son simples de usar y permiten obtener resultados reproducibles (Ramos et al., 2012).

Estos modelos animales son útiles para evaluar el efecto de fármacos anticonvulsivos por medio de las crisis y convulsiones epilépticas, cuantificando sus expresiones electrográficas y conductuales (Sarkisian, 2001).

Un fármaco que ha presentado una acción anticonvulsiva en diversos modelos animales es la Gabapentina (Mares & Haugvicová, 1997).

La GBP ha demostrado tener un efecto anticonvulsivante en ratas y ratones, porque previene crisis tónicas extensoras inducidas por electrochoque, reduce significativamente crisis comportamentales por estimulación eléctrica cerebral en modelos de kindling hipocampal, aumenta el umbral epileptógeno en crisis clónicas inducidas por PTZ y en hámsters con susceptibilidad genética previene crisis convulsivas generalizadas (Targas, Contreras, & Ríos, 2014).

Por otra parte, es utilizada en seres humanos como un fármaco antiepiléptico de terapia añadida. Reduce la frecuencia de las convulsiones en un tercio en pacientes con crisis epilépticas parciales simples, complejas y para crisis secundariamente generalizadas (Sánchez, Serrano & Cañadillas, 2002).

La experiencia clínica de la GBP ha confirmado que su perfil farmacocinético, se adecua especialmente para el tratamiento de la epilepsia en personas de la tercera edad, ya que en dicha población no solamente aumenta la incidencia de epilepsia sino debido a la excelente tolerabilidad y ausencia de interacciones con otros medicamentos su uso es particularmente atractivo en ancianos y en quienes quienes tienen diversos problemas clínicos que ameritan la administración de múltiples fármacos (Gil, 2002).

De este modo, la GBP tiene el mejor perfil farmacocinético de entre todos los antiepilépticos comercializados, es un fármaco eficaz en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, tanto en politerapia como en monoterapia. Los pacientes tratados con GBP refieren mejoría en su calidad de vida (Herranz, 2002).

En el presente trabajo se investigan los efectos de dicho fármaco administrado en distintas dosis, sobre las crisis producidas por pentilentetrazol, para evaluar las

manifestaciones de las convulsiones en un plano conductual y su medición a través de escalas observacionales.

Pregunta de investigación

¿Qué conductas son características durante las crisis epilépticas generalizadas inducidas por pentilentetrazol en ratas con protección de gabapentina y sin ella?

Hipótesis

Las conductas presentes en las crisis epilépticas provocadas por PTZ de los grupos experimentales, disminuirán en severidad y frecuencia de acuerdo a la dosis administrada de fármaco anticonvulsivo con respecto al grupo control.

Objetivos

Determinar el efecto de la GBP como fármaco antiepiléptico, sobre las crisis convulsivas inducidas químicamente por PTZ para valorar las expresiones de conducta durante las crisis y su progresión a través de una evaluación con una escala observacional.

Analizar si existen variaciones en los estados de vigilia y sueño por los fármacos administrados.

Comparar el número de crisis epilépticas por hora entre los tres grupos experimentales y grupo control.

Método y Materiales

MATERIALES

- Material para cirugía (Alcohol, Agua Oxigenada, Algodón, Bisturí, Guantes.)
- Electrodo elaborados de punta de aguja para el registro de EEG, EOG y EMG.
- Pentobarbital sódico como anestésico, marca PiSA Agropecuaria.
- Convutin (Gabapentina), marca APOTEX.
- Hojas de anotación para registro conductual.
- Pentilentetrazol, marca SIGMA-ALDRICH.
- Báscula
- Jeringas.
- Aguja curva.
- Acrílico dental.
- Mini taladro.
- Tornillos miniatura.
- Webcámara marca logitech modelo: C170.
- Laptop marca HP modelo: Pavilion g4.
- Disco Duro Externo.
- Polígrafo marca Grass, papel y tinta para registro polisomnográfico.
- Caja Sonoamortiguada.
- Solución Salina

Animales Experimentales: 16 ratas macho adultas de la cepa Wistar, con un peso entre 250 a 350 g. las cuales se mantuvieron con acceso a agua y comida *ad libitum*, obtenidas del bioterio de la Facultad de Psicología, UNAM.

MÉTODO

Diseño experimental con posprueba únicamente y grupo control positivo.

Se utilizaron 16 ratas macho adultas de la variedad Wistar, divididas en cuatro grupos de cuatro sujetos cada uno:

Grupo de GBP	Fármacos Administrados	Vía de aplicación
Grupo control	Solución salina [2.5 ml/kg] +	Intraperitoneal
	Pentilentetrazol [50mg/Kg] Disuelto en 1 ml de NaCl 0.9%	Subcutáneo
Dosis baja	Gabapentina [15 mg/kg] +	Intraperitoneal
	Pentilentetrazol [50mg/Kg] Disuelto en 1 ml de NaCl 0.9%	Subcutáneo
Dosis media	Gabapentina [30 mg/kg] +	Intraperitoneal
	Pentilentetrazol [50mg/Kg] Disuelto en 1 ml de NaCl 0.9%	Subcutáneo
Dosis alta	Gabapentina [60 mg/kg] +	Intraperitoneal
	Pentilentetrazol [50mg/Kg] Disuelto en 1 ml de NaCl 0.9%	Subcutáneo

A las ratas se les implantaron electrodos de acero inoxidable de 5 [mm] de longitud para registro crónico. La implantación de electrodos se realizó bajo anestesia general con Pentobarbital, en una dosis de 63mg/kg por vía intraperitoneal.

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 3 mm de profundidad para la obtención del electro-oculograma (EOG) y

un par de electrodos de alambre de cobre en los músculos de la nuca para el registro de la actividad muscular (EMG).

Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura, a través de alambres aislados eléctricamente de 15 mm de longitud, el conector se fijó al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico.

Las ratas se dejaron en recuperación de la intervención quirúrgica una semana. Una vez recuperadas se colocaron en una caja sono/amortiguada con un régimen de luz-oscuridad de 12 horas. La temperatura permaneció entre los 21 y 25 grados C. El agua y el alimento estuvieron *ad libitum* las 24 horas.

Se registró la actividad cerebral por medio de un polígrafo marca Grass modelo 7 donde el papel corría a una velocidad de 2,5 mm/s para la realización de un registro de la actividad polisomnográfica, durante 10 horas continuas.

De forma paralela a los registros polisomnográficos de la rata, se realizó una videograbación con la finalidad de obtener datos conductuales calificados por medio de anotaciones de registro de acuerdo con la Escala de Racine.

En los registros además de contabilizar las conductas epilépticas, también se contabilizaron las conductas estereotipadas y los estados de vigilancia con la finalidad de analizar la conducta desde un espectro más amplio y complementario.

Usando las videograbaciones de los registros se evaluaron diversas conductas normales, así como las conductas de crisis epilépticas, al lado de ello también se evaluó la frecuencia de los estados de vigilancia (Vigilia activa, Vigilia pasiva, Sueño Lento y Movimientos Oculares Rápidos) dichas evaluaciones con la finalidad de determinar si existían cambios en los repertorios conductuales de las ratas a partir de las diferentes dosis de GBP administradas.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 20.

a) Estados de vigilia y sueño.

Se realizó la prueba de normalidad *Shapiro-Wilk* para probar que los datos cumplieran con los requisitos para utilizar pruebas paramétricas y posteriormente aplicar una prueba de *análisis de varianza* y determinar si existían diferencias entre los grupos experimentales y el grupo control.

b) Estados de crisis epilépticas.

Se ejecutó la prueba de normalidad *Shapiro-Wilk* con el objetivo verificar que los datos cumplieran con los requisitos para utilizar pruebas paramétricas, para los datos que la prueba de normalidad confirmaba la H_0 , se realizaron *análisis de varianza (ANOVA) de un factor con contrastes post hoc*, para los datos que no se comportaban de manera normal, se utilizó la prueba de *U de Mann Whitney*. En ambos casos la finalidad fue comparar los grupos y constatar si sus diferencias eran estadísticamente significativas para estados los estados de progresión en conductas epilépticas, de acuerdo a las dosis administradas de fármacos para los grupos experimentales y control.

c) Crisis epilépticas por hora.

Para analizar las posibles diferencias entre los grupos de acuerdo a la dosis de fármaco anticonvulsivo administrado y su efecto a través del tiempo de registro, se llevó a cabo una prueba de *análisis de varianza de dos vías*, para evaluar la permanencia del efecto de la GBP, valorado en el número de crisis epilépticas por intervalos de 60 minutos.

Resultados

En el análisis de la frecuencia de aparición de cada estado de vigilia y sueño se realizó una prueba de normalidad (Tabla 7) para posteriormente realizar un análisis de varianza, con el cual se observó que solamente existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental de dosis baja en comparación con el grupo experimental de dosis alta, en relación al estado de vigilia activa (Figura 6 y Tabla 8).

Estado Vigilia-Sueño	Estadístico	Significancia
Vigilia Activa	.959	.650
Vigilia Pasiva	.947	.449
Sueño Lento	.990	.999
Sueño MOR	.907	.103

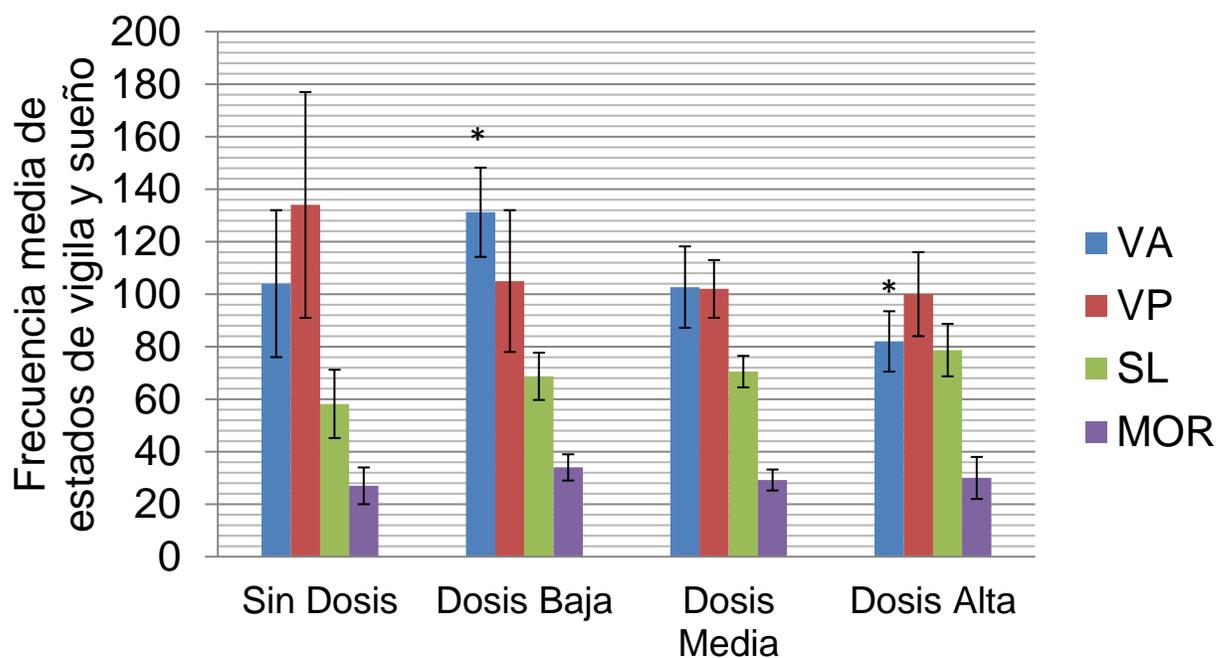


Figura 6. Promedio de la frecuencia de estados de vigilia y sueño en cada condición experimental, * $p < 0.05$ comparación entre grupo de dosis baja y dosis alta para VA.

Tabla 8. Frecuencia de estados de vigilia y sueño por grupos.

<i>Estado de vigilia o sueño</i>	<i>Grupo SD</i>	<i>Grupo DB</i>	<i>Grupo DM</i>	<i>Grupo DA</i>	<i>Valor P</i>
<i>Vigilia Activa</i>	104	131*	102	82*	.030
<i>Vigilia Pasiva</i>	134	105	102	100	-
<i>Sueño Lento</i>	58	69	71	79	-
<i>Sueño MOR</i>	27	34	29	30	-

Por otra parte, en los resultados intra-grupo hubo un efecto discreto con relación a la VP y el SL, en el grupo control es mayor la cantidad vigilia pasiva, siendo lo contrario con el grupo experimental de dosis alta, respecto al sueño lento, se presenta en menor medida en el grupo control y conforme se administra el fármaco antiepiléptico e incrementa la dosis del mismo, aumenta también la frecuencia de sueño lento (Figura 7).

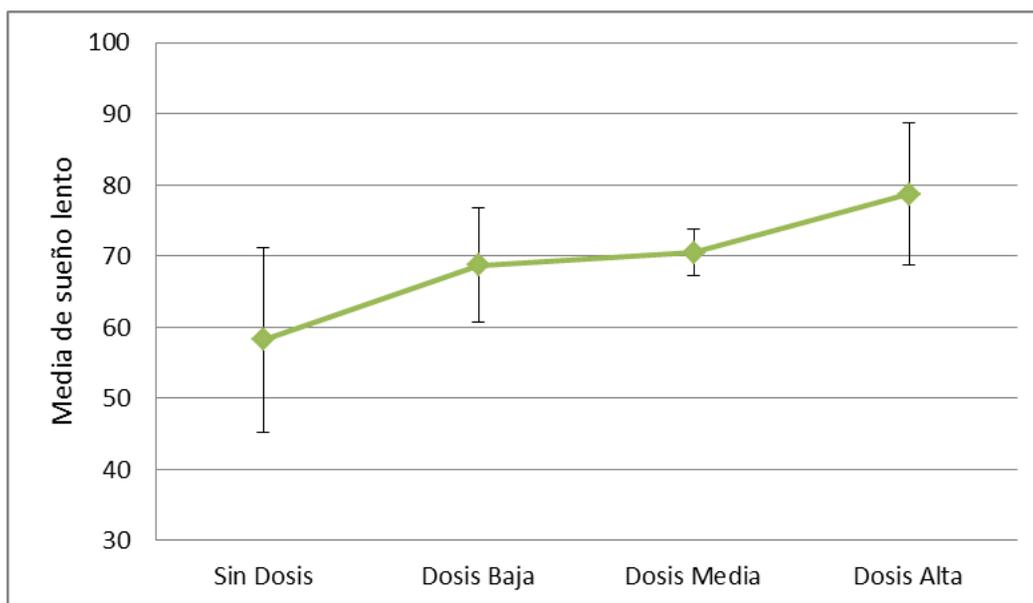


Figura 7. Frecuencia del sueño de ondas lentas.

Se observa un aumento constante conforme la dosis de Gabapentina se incrementa, resultado congruente con los efectos colaterales de la Gabapentina antes mencionados, así también por las características del sueño lento y su facilitación de crisis epilépticas.

Vale la pena destacar lo anterior ya que no sólo es considerable la actuación del fármaco en el control de las crisis, sino también en el rol que ejerce en un proceso fundamental como el sueño, debido a que las alteraciones en el mismo, pueden a su vez, ocasionar alteraciones en el desempeño de otras funciones.

La cuantificación de las crisis convulsivas se hizo considerando el tipo, según la escala de Racine y de acuerdo a cada condición experimental, realizando posteriormente la prueba de normalidad correspondiente (Tabla 9) y la comparación entre grupos por medio del análisis de varianza (Figura 8 y Tabla 11).

Tabla 9. Prueba de normalidad Shapiro-Wilk para estados de crisis epilépticas.

Estado de crisis epiléptica	Estadístico	Significancia
Estado 1	.960	.654
Estado 2	.766	.010
Estado 3	.847	.012
Estado 4	.742	.010
Estado 5	.484	.001
Crisis totales	.936	.298

Los datos que no cumplían con los requisitos para utilizar pruebas paramétricas (Estado 2, 3, 4 y 5) se utilizó la prueba *U de Mann Whitney*, con la finalidad de comparar los grupos experimentales y control, para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas para los estados de crisis epilépticas (Tabla 10).

Tabla 10. Prueba U de Mann Whitney para estados 2, 3, 4 y 5 de crisis epilépticas.

Estado de crisis	Comparación	Significancia
Estado 2	Sin dosis – Dosis alta	.020
Estado 3	Sin dosis – Dosis media	.020
Estado 3	Sin dosis – Dosis ata	.013
Estado 3	Dosis baja – Dosis alta	.014

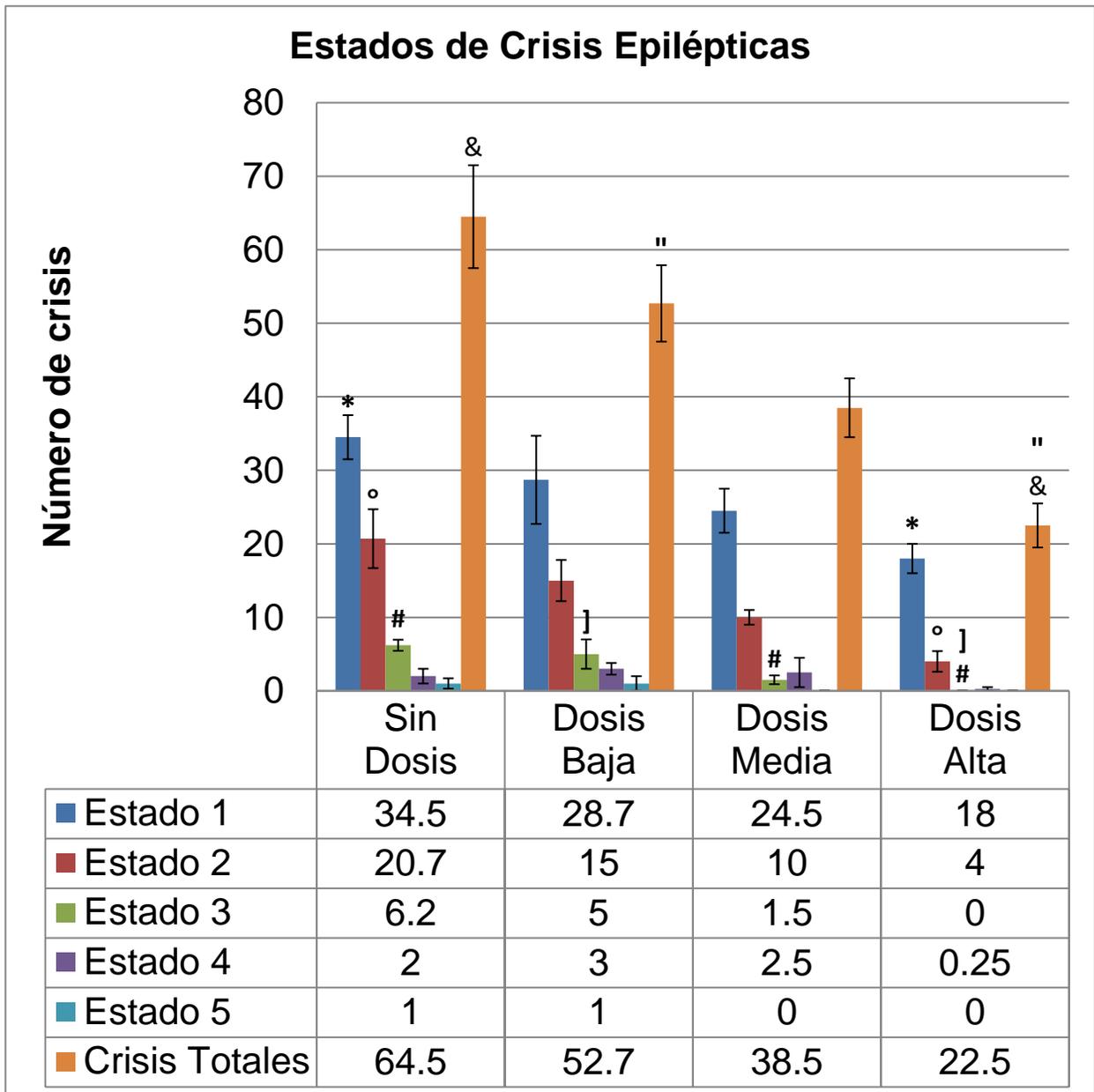


Figura 8. Frecuencia media de crisis epilépticas para estado de progresión convulsiva y número de crisis totales en cada grupo control y experimental, * $p < 0.05$ comparación entre sin dosis y dosis alta en estadio 1, # sin dosis comparado con dosis media y contra dosis alta, % comparando dosis baja contra dosis alta en estadio 3, & dosis alta comparada con dosis baja y sin dosis en las crisis totales.

Tabla 11. Número de crisis epilépticas por grupo.						
Estado de crisis	Media de crisis - grupo sin dosis	Media de crisis - grupo dosis baja	Media de crisis - grupo dosis media	Media de crisis - grupo dosis alta	Valor P	
Estado 1	34.5	28.7	24.5	18	.045	
Estado 2	20.7	15	10	4	.020	
Estado 3	6.2 #	5₁	1.5 #	0[#]₁	.013 [#]	.014 ₁
Estado 4	2	3	2.5	0.25	-	
Estado 5	1	1	0	0	-	
Crisis Totales	64.5^{&}	52.7[„]	38.5	22.5^{&„}	.009 ^{&}	.031 [„]

Se resaltan los valores con diferencias estadísticamente significativas en las columnas de acuerdo con cada dosis de fármaco anticonvulsivo administrado; las filas a su vez dividen los datos en cada estado de progresión de las crisis, concluyendo con crisis totales.

Con relación a las crisis epilépticas de estado uno y dos, se encontraron diferencias significativas en los grupos de sin dosis vs dosis alta; puede observarse un decremento constante en el número de crisis epilépticas, conforme aumenta la dosis de fármaco anticonvulsivo.

Para las crisis de estado tres y de acuerdo con el análisis de varianza, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo sin dosis comparado con dosis alta y dosis media y entre la dosis alta y la dosis baja.

En las crisis de estado cuatro no existió ninguna diferencia entre grupos, pero bien puede observarse que el grupo con dosis alta de GBP presenta un promedio de 0.25, resaltando que solamente una rata presentó una sola crisis del estado mencionado.

Los resultados correspondientes al estado cinco no muestran diferencias significativas estadísticamente, debido a que el número de crisis de este estado es muy limitado, a pesar de ello, los grupos de dosis media y dosis alta, tuvieron una nula presencia de crisis de este estado, mientras los dos grupos restantes presentaron en promedio una crisis de estado cinco; las diferencias no son amplias en número, como

se puede apreciar, no obstante, para referirnos al estado máximo de la progresión de crisis, los datos revelan información sobre la actuación de la GBP en dosis altas y su relación con la ausencia de crisis graves.

Finalmente, la comparación entre grupos a través del ANOVA, para el número de crisis epilépticas totales, mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$), entre el grupo de dosis alta comparado con los grupos de sin dosis y dosis baja.

En la comparación entre grupos de número de crisis por hora se llevó a cabo una prueba de *análisis de varianza de dos vías* (Tabla 12) para evaluar la permanencia del efecto de la GBP a través del tiempo transcurrido, los datos nos indican que: a) Que existen diferencias significativas entre el número de crisis epilépticas totales de acuerdo con las diferentes dosis. b) Hay diferencias en las crisis totales por hora de registro c) La interacción Dosis * Hora, también muestra diferencias significativas con el número de crisis totales.

Tabla 12. Análisis de varianza de dos vías para crisis totales por hora.		
<i>Variable</i>	<i>F</i>	<i>Significancia</i>
Dosis	9.96	.001
Hora	9.56	.000
Dosis * Hora	2.74	.000

Las horas de registro son un punto clave para observar efectos de los fármacos administrados, ya que permiten apreciar la actuación de los mismos a través del tiempo (Tabla 13). Para la primera hora, existen diferencias estadísticamente significativas ($*p \leq 0.05$) entre el grupo de sin dosis de GBP, con los grupos de dosis media y alta. Con relación a la hora dos y tres existen diferencias significativas, ($\#p < 0.05$) entre el grupo de sin dosis y el grupo de dosis alta solamente (Figura 9).

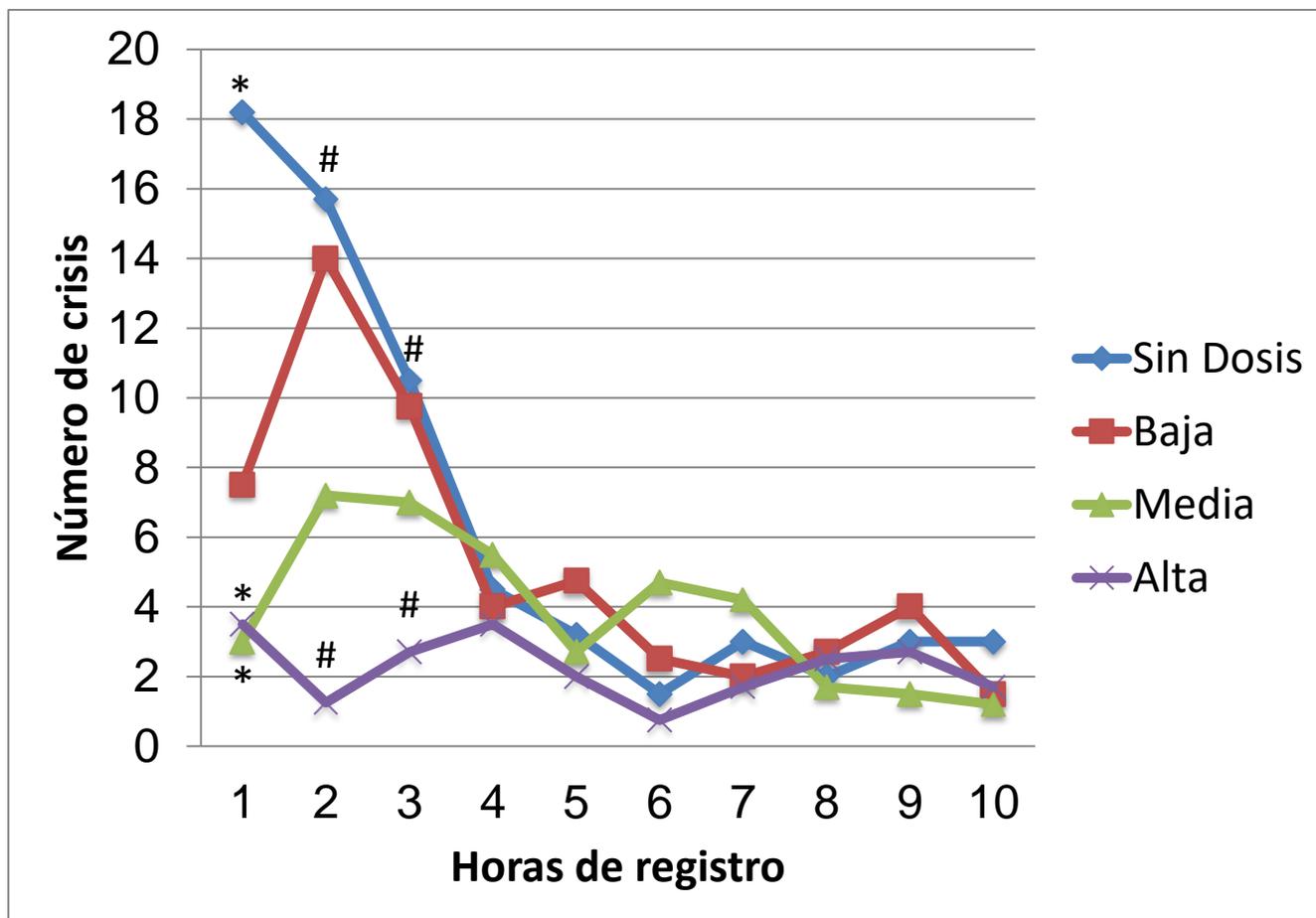


Figura 9. Número de crisis por intervalos de tiempo.

Hora de Registro	Crisis por hora - grupo sin dosis	Crisis por hora - grupo dosis baja	Crisis por hora - grupo dosis media	Crisis por hora - grupo dosis alta
Hora 1	18.2*	7.5	3*	3.5*
Hora 2	15.7	14	7.2	1.2
Hora 3	10.5	9.7	7	2.7
Hora 4	4.5	4	5	3

En negritas las diferencias encontradas entre grupos con relación al registro por horas realizado.

A partir de la hora cuatro en adelante ya no existen diferencias estadísticamente significativas, se estima que esto es causa de dos factores principalmente: primero, ya se metabolizó la mayor parte del fármaco y segundo, que después de la tercera hora las ratas comenzaban a dormir y con ello las crisis disminuían. Como se puede observar de la hora cuatro hasta la diez ya no existen diferencias claras entre el número de crisis convulsivas y los datos de vuelven más homogéneos hasta concluir el registro.

Discusión

Las manifestaciones conductuales que tienen las crisis epilépticas bajo el efecto de determinados fármacos convulsivos y anticonvulsivos, es solamente una parte de todas las respuestas que el organismo genera en consecuencia a la alteración de su equilibrio fisiológico, por lo cual, los datos siempre deben interpretarse en conjunto con otras investigaciones y así lograr enlazar un cúmulo de conocimientos que por sí mismos puedan parecer no resolver paradigmas pero con el correcto cuidado pueden servir de base para llegar a análisis más complejos.

Se toma a la conducta como un indicador de gravedad en las crisis epilépticas, conductas convulsivas que varían de acuerdo a las diferentes dosis implementadas tanto de PTZ como de GBP (Mares & Haugvicová, 1997). Las dosis de fármaco anticonvulsivo fueron replicadas para los respectivos grupos: 15, 30 y 60 mg/kg.

Los resultados del presente trabajo muestran diferencias significativas con relación al número de crisis de estado uno, estado tres y crisis totales, comparando los grupos de dosis alta de GBP y en ausencia de fármaco anticonvulsivo; diferencias que se ven reflejadas tanto en frecuencias como en gravedad de la convulsión, se considera necesario que además de los aspectos de frecuencia se considere la duración de cada crisis, ya que ello permitiría determinar parámetros de gravedad, aun perteneciendo al mismo estadio de severidad en la expresión de una crisis epiléptica.

Se corrobora de igual forma lo mencionado por Caraballo y Fejerman en 2009 quienes hacen referencia a que el pico de mayor concentración plasmática es alcanzado entre las 2 y 4 horas, ya que de acuerdo a los diez intervalos tomados cada hora, después de la tercera hora ya no existían diferencias significativas entre ningún grupo, con relación a las crisis epilépticas.

Con relación a los estadios de sueño, los resultados coinciden con lo propuesto por Santín y Godoy en 2007, quienes mencionan que el sueño lento facilita las descargas epilépticas mientras el sueño MOR las atenúa, por lo cual el estado de SL si se encontró afectado, ya que las crisis influyen directamente en este estadio, reflejado en una disminución de su frecuencia en el grupo sin protección de GBP, a lado con referencia al sueño MOR, no se encontraron diferencias entre ninguno de los grupos ya que las crisis llegan a afectar la instalación de esta fase debido a las crisis en SL, pero no el mantenimiento del mismo.

Existen algunas otras diferencias menos evidentes, no por ello menos importantes, algunas conductas relacionadas con los estados de vigiliancias a lo largo del experimento, diferencias acordes a las existentes en la literatura, como lo reporta en su investigación Quijada en 2009 con relación al aumento de vigilia pasiva y sueño lento, consecuencia de la administración de GBP la cual favorece la generación de ondas lentas que facilitan el sueño lento. De tal forma que la gabapentina puede tener efectos restauradores en el ciclo vigilia-sueño y en consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

Debe considerarse que los resultados obtenidos no expresan el efecto de la Gabapentina *per se*, sino que coexisten con los efectos del Pentilenotetrazol lo cual pudiese indicar que la valoración única del fármaco antiepiléptico puede manifestar diferencias más amplias respecto a su administración y los efectos sobre el sueño; para corroborar el planteamiento sería necesario implementar un modelo distinto al farmacológico en la inducción de actividad epiléptica.

A lado de ello Lütthann, Fabene y Luijtelaar en 2009, mencionan no exactamente el uso de la GBP y PTZ en un mismo modelo, sino que la escala de Racine no puede ser utilizada adecuadamente para describir las diversas características conductuales del modelo de convulsiones de PTZ, critica congruente con los datos obtenidos, a pesar de ello también reportan que pueden existir comportamientos no observados y en consecuencia no reportados, los cuales pudiesen manifestarse si el experimento

tuviera una mayor duración, aspecto considerado en el presente trabajo, por lo cual los registros se realizaron con una duración de 10 horas y cuyos resultados en conjunto con los obtenidos por Mondragón en 2009 abren la posibilidad de contemplar a la Escala de Racine como una herramienta útil en la evaluación de la progresión de crisis convulsivas en modelos de epilepsia inducidos químicamente por PTZ o bien proponer el desarrollo de diferentes estrategias de medición de conducta.

Sería pertinente analizar en estudios posteriores, características de la escala para la clasificación de crisis epilépticas desde una perspectiva conductual, durante el dormir, ya que es un aspecto no considerado con anterioridad y podría contribuir al perfeccionamiento en la descripción de conductas y creación de categorías de acuerdo a los vacíos prácticos encontrados.

Por otra parte la valoración del comportamiento convulsivo por medio de las escalas observacionales nos da un indicador sobre la gravedad de las mismas y dicha información debe utilizarse para esclarecer el efecto del fármaco antiepiléptico para determinados tipos de crisis en diferentes dosis de administración; la limitación natural que existe al intentar estudiar la epilepsia en humanos mediante técnicas invasivas o ensayos farmacológicos ha creado la necesidad de buscar modelos experimentales de epilepsia que semejen a la epilepsia humana.

Asimismo, el conocer mejor los mecanismos de producción de crisis epilépticas, como los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsivos permite contribuir al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas en beneficio tanto de los pacientes que padecen la enfermedad como de las personas cercanas a su entorno y con ello ofrecerles una mejor calidad de vida.

Esta investigación aporta datos a todo el conglomerado de conocimientos con relación al tratamiento farmacológico de una problemática de salud pública como lo es la epilepsia.

Conclusiones

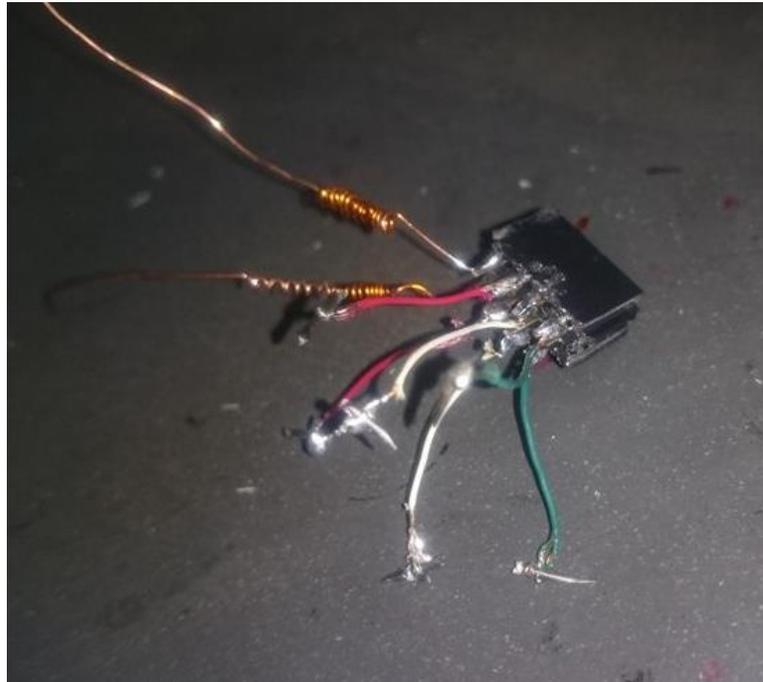
La administración de Gabapentina reduce la gravedad y frecuencia de las manifestaciones conductuales de las crisis epilépticas convulsivas.

Existen cambios en los estados de vigilancia, principalmente un aumento el sueño lento conforme aumenta la dosis de GBP.

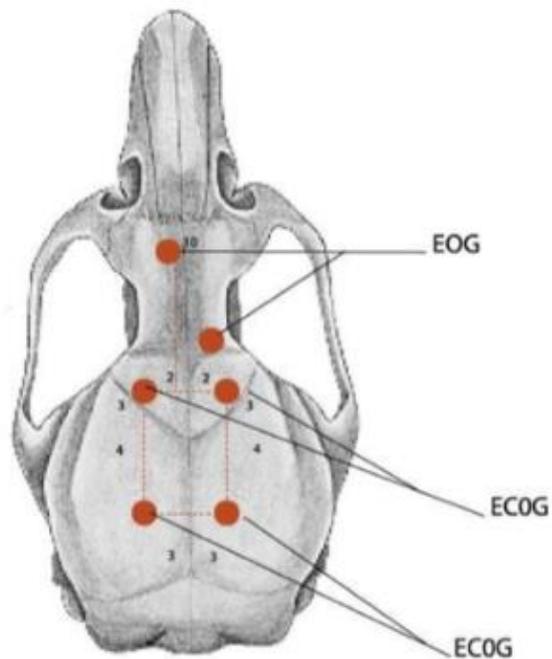
Las escalas observacionales sirven como un indicador de severidad de las crisis epilépticas, sin embargo es indispensable el desarrollo de una evaluación conductual que contemple aspectos de duración de crisis y conductas epilépticas durante el sueño.

Los resultados obtenidos pueden variar de acuerdo al modelo experimental de epilepsia utilizado.

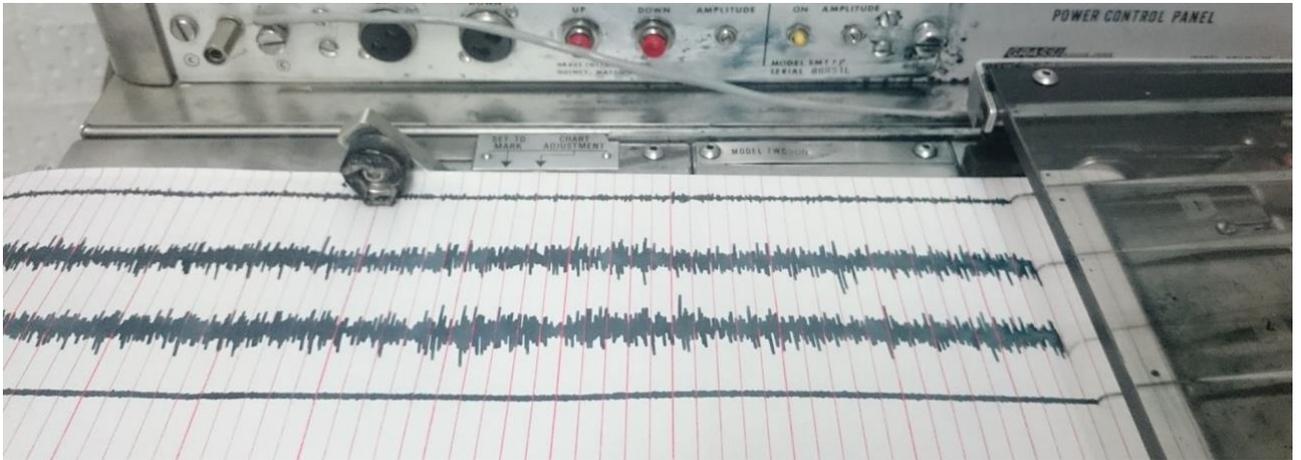
Apéndice 1. Fotografías



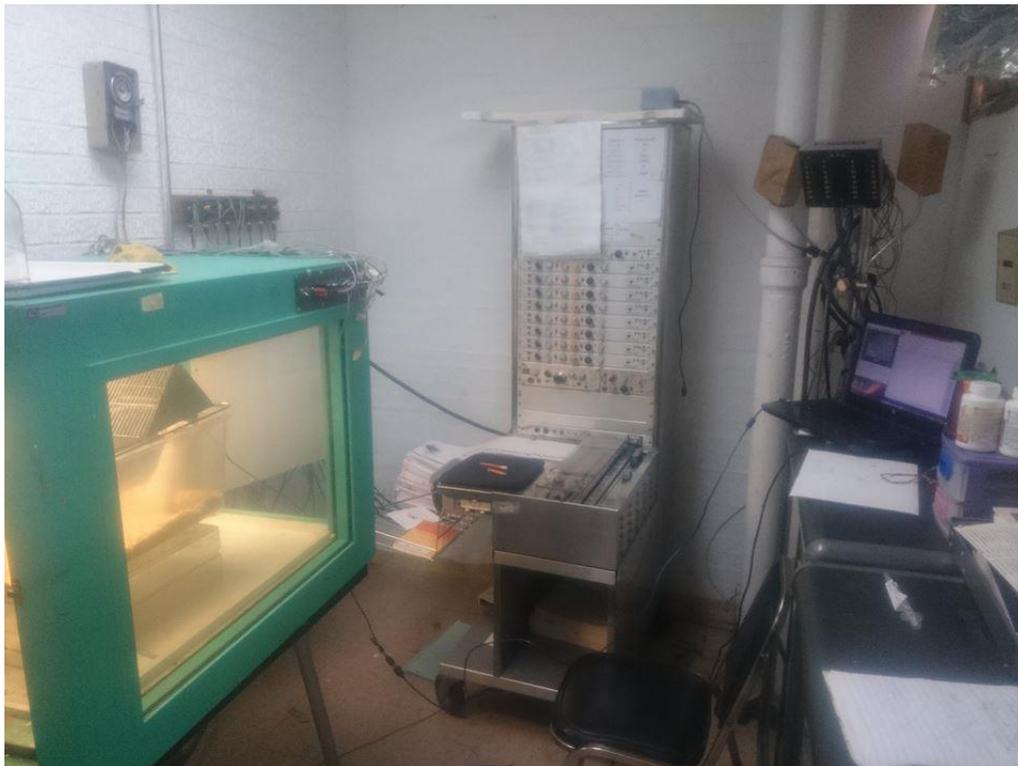
Dispositivo de implantación utilizado.



Modelo guía de trepanaciones realizadas en el cráneo de la rata.



Ejemplo de registro polisomnográfico.



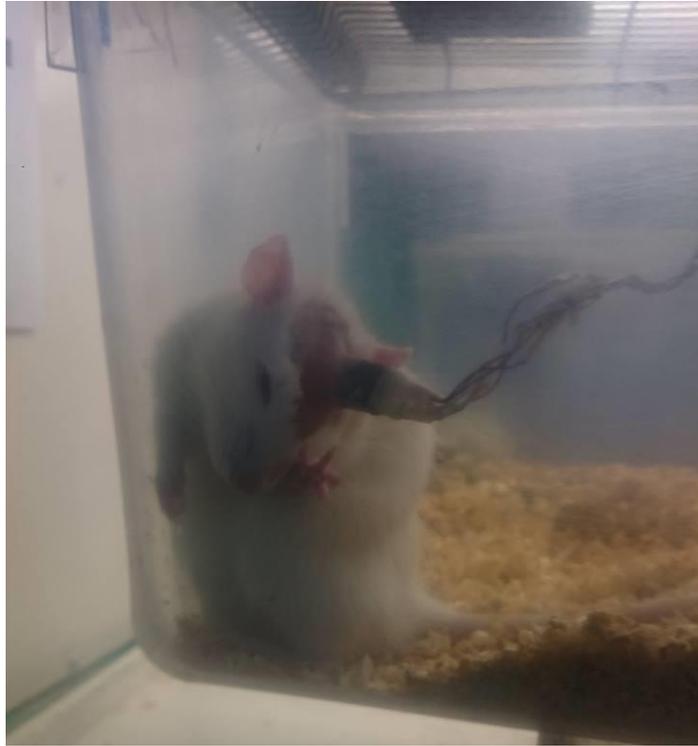
Cuarto de experimentación – Laboratorio de Neurociencias, UNAM.



Sujeto experimental.



Rata implantada con trenza de registro conectada.



Ejemplificación de crisis epiléptica.



Cirugía de implantación.

Apéndice 2. Historia de la enfermedad sagrada

*Quien insiste en el pasado pierde un ojo,
pero quien se olvida del pasado
está condenado a perder ambos.
-Proverbio ruso*

Solamente por medio de un análisis histórico-conceptual resulta más sencillo comprender los orígenes de prejuicios y supersticiones que hasta nuestros días existen con relación a una enfermedad con un testimonio tan amplio y variado como es la epilepsia.

La raíz de la palabra *epilepsia* tiene como significado: *epi-posesión –lepsia- espíritu*. Significado atribuido por supuesto de acuerdo a una época en la historia, que, como todas, es construido de acuerdo con los conocimientos y herramientas disponibles en aquellas sociedades.

Desafortunadamente el transcurso del tiempo no ha impedido que los conocimientos y peor aún los desconocimientos generados por las religiones, influyan de manera sustancial en el pensamiento del hombre, como lo mencionan Núñez, Plasencia y Malagón (2009) las religiones, la cultura y la ciencia, frecuentemente han generado ideas conflictivas sobre el fenómeno epiléptico y sobre muchos más indudablemente.

Las creencias derivadas de las religiones han persistido a través de los siglos; en cambio conceptos y teorías propuestas por la ciencia tienden a desaparecer rápidamente, debido a los logros y avances de las neurociencias en las últimas décadas.

De igual importancia es necesario comprender que la religión no es más que una forma de hacer sentido a la realidad y tratar de lograr un control mágico sobre esta; lo cual tiene como resultado disminuir la angustia y ansiedad ante la incertidumbre y la

impotencia frente a los acontecimientos adversos, así como el miedo a la muerte (Mercado, Carbajal, & Terán, 2015).

Se considera que dicha concepción es clave, para el razonamiento y comprensión de la patología en cuestión y de cualquier otra.

Los antecedentes históricos más antiguos de esta enfermedad se remontan a la cultura faraónica (3000 a. C.) quienes en sus jeroglíficos identificaban a la epilepsia con figuras que simbolizaban la entrada de una persona muerta o un demonio dentro del enfermo (Martínez M. , 2013). Dicha interpretación da comienzo a un sinnúmero de atributos en torno a la epilepsia que cambiarán de acuerdo con la cultura y el tiempo.

Las creencias se modifican moviéndose de un extremo a otro, desde pensar que las personas con epilepsia han sido consideradas poseedoras de algún don divino, hasta cuando se les consideraba hechiceras (Medina C. , 2004). Por lo tanto de acuerdo al pensamiento mágico-religioso las causas eran muy variadas: la epilepsia era considerada un castigo de los dioses, resultado de una posesión demoniaca, comunicación de los dioses con el hombre, desequilibrio de los humores, debilidad o fuerte opresión del corazón, asociaciones del alma y los animales, males provenientes de los vientos y los astros, flema en las arterias, entre otras (Gramm & Dam, 1995).

Los tratamientos que se efectuaban correspondían lógicamente a la interpretación de los orígenes, los cuales fueron: frotar el cuello del enfermo con vinagre y el cuerpo con vinagre de rosas, o cerebro de camello, sangre de tortuga y testículos de jabalí, prácticas de exorcismo, plegarias, herbolaría, traqueotomías, conjuros, escupir a la persona, torniquetes, amputaciones, trepanaciones y finalmente la hoguera (Figueroa & Campbell, 2015).

Por si no fuera bastante, a ello se suman todas las dificultades sociales a las cuales siempre se han enfrentado las personas con epilepsia y con muchos otros

padecimientos de salud por supuesto, que desde el hombre de las cavernas a nuestros días parecen no haber cambiado significativamente.

En el curso de la historia a las personas con epilepsia se les ha prohibido casarse y declarar en juicios, existió prohibición a la compra de esclavos epilépticos, pudiendo ser devueltos si presentan síntomas de enfermedad, se ha considerado una enfermedad contagiosa, se impedía que los enfermos mantuvieran una relación social, a mujeres embarazadas con epilepsia se les enterraba vivas y a los hombres se les expulsaba de la ciudad y eran castrados, evidentemente existía una segregación acompañada de torturas físicas y sociales (Carriozza, 2009).

Es así como la superstición, el prejuicio y sobre todo el desconocimiento, demuestran por qué es más difícil el control del ambiente donde se desenvuelve el enfermo, que el control mismo de sus crisis epilépticas (Núñez, Plasencia, & Jorge, 2009).

Tristemente a pesar de todos los progresos científicos, en la actualidad la epilepsia mantiene su carácter de tabú en muchos grupos sociales y por ello se recurren a medidas terapéuticas ineficaces en busca de una curación mágica.

Sin embargo, no todo en la historia han sido interpretaciones erróneas, hubo quienes siempre defendieron que se trataba de una enfermedad orgánica como cualquier otra. Lai en 1991 reporta que en un libro chino se describen las primeras aportaciones de que la epilepsia puede ser una enfermedad congénita, entre sus causas también se llegaron a mencionar, la falta de sueño, consumo de alcohol, infecciones en las meninges y traumatismos previos.

A finales del siglo XIX se demuestra que la excesiva excitación motora cortical era el origen de la enfermedad, lo cual se comprobó con estudios de estimulación eléctrica en la corteza cerebral de los perros, posteriormente aparecen los equipos de electroencefalografía y neuroimagen los cuales han permitido estudiar las estructuras

cerebrales en condiciones normales y anormales. (Goldensohn, Porter, & Shwartzkroin, 1997).

Referencias

- Aluja, A. (2002). Animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). *Gaceta Médica Mexicana*, 285-298.
- Baños, E., & Malouf, J. (2002). Gabapentina: Nuevos avances en torno a su mecanismo de acción. *V Congreso de la Sociedad Española del Dolor*, 56-57.
- Berg, A., Berkovic, S., Brodie, M., Buchhalter, J., Cross, J., Boas, W., . . . Scheffer, I. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 676-685.
- Bialer, M. (2012). Chemical Properties of antiepileptic drugs . *Advanced drug delivery reviews* , 887-895.
- Bodalia, P., Grosso, A., Sofat, R., MacAllister, R., Smeeth, L., Dhillon, J., . . . Hingorani, A. (2013). Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 649–667.
- Bolaris, S., Constantinou, C., Valcana, T., & Margarity, M. (2005). Pentylentetrazole-induced convulsions affect cellular and molecular parameters of the mechanism of action of triiodothyronine in adult rat brain. *Neuropharmacology*, 894-902.
- Botero, L., & Gómez, R. (2013). Uso de Animales de Laboratorio en Colombia: Reflexiones Sobre Aspectos Normativos y Éticos. *Revista de Medicina Veterinaria y Zootecnia* , 213-219.
- Brailowsy, S. (1999). *Epilepsia Enfermedad sagrada del cerebro* . México: Fondo de Cultura Económica .

- Burneo, J., Tellez-Centeno, J., & Wiebe, S. (2005). Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*, 63-74.
- Cabo, C., Villanueva, P., & Prieto, A. (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Revisión en Neurociencia* , 159-168.
- Caraballo, R., & Fejerman, N. (2009). *Tratamiento de las epilepsias*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Caraveo, J., Medina-Mora, M., Rascón, M., Villatoro, J., Martínez-Vélez, A., & Gómez, M. (1996). La prevalencia de trastornos psiquiátricos en la población urbana adulta en México. *Salud Mental*, 14-21.
- Cardozo, C., & Mrad, A. (2008). ética en investigación con animales: Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 46-71.
- Carroza, J. (2009). Estigma en Epilepsia. *Latreia*, 246-255.
- Cole, A., Koh, S., & Zheng, Y. (2002). Are seizures harmful: what can we learn from animal models? *Progress in Brain Research.*, 13-23.
- Concepción, Á., Peña, R., & García, J. (2007). acercamiento al accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta Bioethica.*, 9-15.
- Cruz, L., & Vázquez, J. (2002). Prevalencia de algunas enfermedades neurológicas en la Ciudad de Tepatlán, Jalisco, México. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 71-76.
- David, P. (2011). Trastornos del sueño y epilepsia en edad pediátrica . *Revista Chilena de Epilepsia*, 45-51.

- De Jesús, R. (2002). Bioética animal en Venezuela. *Revista de la Facultad de Farmacia.*, 43-46.
- Díaz, S. (2004). Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 33-40.
- Feria, A., Martínez, D., & Rubio, F. (1989). *Epilepsia Un enfoque multidisciplinario* . México: Trillas.
- Fernández, E., Villa, R., García, A., Fidalgo, J., Zanabili, A., & Salas, J. (2015). Prevalencia, tipo de epilepsia y uso de fármacos antiepilépticos en atención primaria. *Revista de Neurología*, 535-542.
- Figuroa, A., & Campbell, O. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia . *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora* , 87-101.
- Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 470-472.
- Garcés, L., & Conrado, Z. (2012). Bioética en la experimentación científica con animales: cuestión de reglamentación o de actitud humana. *Revista Lasallista de Investigación.*, 159-166.
- Gil, A. (2002). Gabapentina en el tratamiento de la epilepsia del anciano. *Revista de Neurología*, 391-396.
- Goldensohn, E., Porter, R., & Shwartzkroin, P. (1997). The American Epilepsy Society: an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia* , 124-150.
- González, J., Ochoa, C., & Sempere, A. (2005). Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Revista de neurología* , 676-683.

Gramm, L., & Dam, M. (1995). *Epilepsia*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana .

Grande, J. (2013). *Efecto de la micro inyección de agonistas gabaérgicos en el núcleo del tracto solitario medial sobre las crisis generalizadas tónico clónicas provocadas por pentilinetetrazol*. (Tesis de Licenciatura) Univeridad Nacional Autónoma de México: Biblioteca Central.

Hammer, G., & Mc Phee, S. (2015). *Fisiopatología de la enfermedad una introducción a la medicina clínica* . México: McGraw-Hill.

Hansen, S., Sperling, B., & Sánchez, C. (2004). Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 105-113.

Herranz, J. (2002). Gabapentina en niños y en adolescentes con epilepsia. *Revista de Neurología*, 384-387.

Herranz, J., Sol, J., & Hernández, G. (2000). Gabapentina asociada en 559 pacientes con epilepsias parciales. Estudio observacional multicéntrico. *Revista de Neurología*, 1141-1145.

IFLAR. (2011). *Guide For The Care And Use Of Laboratory Animals*. Washington, D.C.: The National Academies Press.

Javela, J. (2011). *Modulación serotoninérgica de las crisis epilépticas temporales en un modelo de kindling químico*. (Tesis de Doctorado: Universidad Complutense de Madrid).

Kupferberg, H. (2001). Animal Models Used in the Screening of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 7-12.

Lai, C.-W. (1991). History of epilepsy in Chinese traditional medicine. *Epilepsia*, 299-302.

- López, E., Bravo, J., & Solís, H. (2005). Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. *Revista de la Facultad de Medicina*, 201-209.
- Lütthann, A., Fabene, P., & Luijtelaar, G. (2009). A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiology & Behavior*, 579-586.
- Mares, P., & Haugvicová, R. (1997). Anticonvulsant Action of Gabapentin During Postnatal Development in Rats. *Epilepsia.*, 893-896.
- Martínez, A., Fernández, R., Valdés, A., Magdaleno, V., & Fernández, A. (2002). Efecto de la naloxona sobre un foco epiléptico inducido por penicilina en la amígdala del lóbulo temporal de gatos. EEG y registros polisomnográficos de 23 horas. *Salud Mental* , 56-63.
- Martínez, C. (2009). *Aproximación por escalamiento dinámico de electroencefalogramas: epilepsia en un modelo animal*. (Tesis de doctorado) Instituto Politécnico Nacional: Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica.
- Martínez, M. (2013). El Dr. Manuel González Echeverría en la historia de la epilepsia . *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 2-10.
- Medina, C. (2004). *Epilepsia Aspectos Clínicos y Psicosociales*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana.
- Medina, M., Durón, R., Ramírez, F., Aguilar, R., Dubón, S., Zelaya, A., . . . Hesse, H. (2003). Prevalencia de enfermedades neurológicas en Tegucigalpa: El estudio Kennedy. *Revista Médica Hondureña*, 8-17.
- Meggido, I., Colson, A., Chisholm, D., Dua, T., Nandi, A., & Laxminarayan, R. (2016). Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model . *Epilepsia*, 464-474.
- Mercado, S., Carbajal, A., & Terán, A. (2015). *¿Existe Dios? La verdad como valor fundamental*. México: Amazon.

- Mesa, T. (2015). Sueño y Epilepsia. *Revista chilena de psiquiatría y neurología de la infancia y adolescencia.*, 49-56.
- Mondrgón, I. (2009). *La actividad epileptogénica inducida en la rata malnutrida. Efectos sobre los procesos de desarrollo y consolidación de la comunicación neural.* (Tesis de Licenciatura) Universidad Nacional Autónoma de México: Biblioteca Central .
- Morales, G., & Lizardi, J. (2002). Epilepsia refractaria al tratamiento. *Médica Sur*, 138-141.
- Núñez, L., Plasencia, I., & Jorge, M. (2009). *Epilepsia Una Perspectiva Clínica.* México: Editorial Prado.
- Osorio, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *Revista Colombiana de Bioética* , 163-183.
- Peraita, R. (2004). Epilepsia y ciclo sueño-vigilia. *Revista de Neurología*, 173-175.
- Pereira, A., Bruni, O., Ferri, R., Palmini, A., & Nunes, M. (2012). The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood . *Epilepsia*, 1519-1525.
- Pérez, R. (2008.). La investigación médica en seres humanos. *Medicina Universitaria.*, 255-264.
- Quijada, A. (2009). *Efecto de la gabapentina en el ciclo vigilia sueño en ratas con epilepsia del lóbulo temporal inducida mediante ácido kaínico.* (Tesis de Licenciatura) Universidad Nacional Autónoma de México: Biblioteca Central.
- Racine, R. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor Seizure. . *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.*, 281-294.
- Racine, R., Steingart, M., Bureau, Y., & McIntyre, D. (2003). Differential sensitivity of genetically Fast vs. Slow kindling rats strains to GABAergic convulsive agents. *Neuropharmacology*, 918-924.

- Ramos, F., Correa, J., Saavedra, M., Acosta, M., Gasca, E., Pérez, A., & Trujillo, J. (2012). Modelo PTZ: un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Archivos de Neurociencias*, 45-48.
- Sánchez, J., Serrano, P., & Cañadillas, F. (2002). Epilepsia refractaria del adulto. *Revista de Neurología*, 931-953.
- Santín, J., & Godoy, J. (2007). Epilepsia, sueño y trastornos del sueño. *Revista Chilena de Epilepsia*, 32-37.
- Sarkisian, M. (2001). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy & Behavior*, 201-216.
- Scantlebury, M., Heida, J., Hasson, H., Velísková, J., Velísek, L., Galanopoulou, A., & Moshé, S. (2007). Age-Dependent Consequences of Status Epilepticus: Animal Models. *Epilepsia*, 75-82.
- Scheffer, I., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G., Moshé, S., . . . Zuberi, S. (2016). Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 1-8.
- Senanayake, N., & Román, G. (1993). Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 247-258.
- Szyndle, J., Rok, P., Maciejak, P., Walkowiak, J., Czl Conkowska, A., Sienkiewicz, H., . . . Zienowicz, M. (2002). Effects of pentylenetetrazol-induced kindling of seizures on rat emotional behavior and brain monoaminergic systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 851-861.
- Tan, G., Thornby, J., Thornby, C., & Strehl, U. (2009). Meta-Analysis of EEG Biofeedback in Treating Epilepsy. *CLINICAL EEG and NEUROSCIENCE*, 173-179.
- Targas, E., Contreras, G., & Ríos, L. (2014). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. São Paulo: Leitura Médica Ltda.

- Tortero, P., & Vanini, G. (2010). Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Revista de Neurología*, 747-758.
- Valencia, I. (2006). Sueño y Epilepsia. *Acta Neurológica Colombiana*, 141-144.
- Vanda, B. (2003). La experimentación biomédica en animales en los códigos bioéticos. *LABORAT-Acta*, 69-73.
- Vanegas, M., Velásquez, J., & López, M. M. (2010). Estimulación crónica intermitente del nervio vago en el tratamiento de epilepsia refractaria. *Cirugía y Cirujanos*, 15-24.
- Villarejo, F. (1998). *Tratamiento de la epilepsia*. Madrid : Diaz De Santos .
- Viteri, C. (1997). Seguridad y tolerabilidad de la gabapentina. *Epilepsia*, 292-295.
- Viteri, C. (2007). Epilepsia y sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 107-112.
- Zavala, C., & López, M. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *Revista de Neurobiología*, 1-16.