

01965

2
2ey



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EFFECTOS DEL OZONO EN LA EVOLUCION
DEL KINDLING AMIGDALINO EN RATAS.**

T E S I S

**Que para Obtener el Grado de
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA**

P r e s e n t a

BIOL. MARIA DEL CARMEN ESCALANTE MEMBRILLO

**Director de Tesis:
DR. CARLOS PAZ TRES**

México, D. F.

1995.

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Epilepsia Experimental del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez".

Agradezco infinitamente a los miembros del jurado por sus comentarios y sugerencias, los cuales contribuyeron a enriquecer este trabajo.

**Dr. Carlos Paz Tres.
Dra. Julieta Ramos Loyo.
Mtro. Alfonso Salgado Benítez.
Dra. Maria Corsi Cabrera.
Mtra. Consuelo Arce Ortiz.**

AGRADECIMIENTOS

Al CONACyT por haberme otorgado la beca-crédito y poder realizar los estudios de Maestría en Psicobiología.

A la Facultad de Psicología, UNAM porque gracias a ella pude iniciarme en la investigación, una actividad ardua, pero a la vez muy satisfactoria.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" por permitirme formar parte de él.

Al Dr. Carlos Paz Tres, jefe del Laboratorio de Epilepsia Experimental y director de ésta tesis por la oportunidad y confianza que me brindó.

A mis compañeros de Laboratorio: Dr. Salvador Huitrón Reséndiz, Biol. Rigoberto González Piña, Biol. Alfonso Alfaro Rodríguez, Psic. Eric Murillo Rodríguez, Mtro. Reyes Haro Valencia, Psic. Adrián Hernández Bernal, Tec. Lab. Alfonso Feria Pérez, Biol. Verónica Custodio Ramírez y en especial al Biol. Francisco Gutiérrez Baeza por su ayuda y asesoría técnica.

Al Dr. Miguel Angel Guevara Pérez y a la Mtra. Marisela Hernández González por su apoyo y amistad incondicional.

A todos aquellos que de una u otra manera contribuyeron a la realización del presente trabajo.

DEDICATORIAS

Rigo:

uno de los acontecimientos más importantes que me ha sucedido en la vida es haberte conocido, gracias por compartir éste y otros momentos que nos quedan por disfrutarlos juntos, a ti, con mi cariño y mi respeto te dedico el presente trabajo.

A mis padres:

Sr. Julián Onésimo Escalante Oropeza.
Sra. Ma. Luisa Membrillo de Escalante.

Por su cariño y apoyo les estaré eternamente agradecida.

A mis hermanos:

Arq. José Cruz Escalante Membrillo.
Act. Ma. de los Angeles Escalante Membrillo.
Act. Ma. Isabel Escalante Membrillo.

Por su cariño y paciencia infinita siempre los llevare en el "corazón".

A:

Silvia Teresa González Granados.

Por darme la oportunidad de tener una hermana más.

A familiares y amigos.

CONTENIDO.

CONTENIDO	i
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
EPILEPSIA	6
1. DEFINICION	6
2. CLASIFICACION	6
3. CRISIS QUE NO SON EPILEPTICAS	10
4. ETIOLOGIA	10
5. PSICOBIOLOGIA DE LAS EPILEPSIAS	18
6. MODELOS EXPERIMENTALES	24
KINDLING	27
1. GENERALIDADES	27
2. MECANISMOS	30
OZONO	41
1. GENERALIDADES	41
2. ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE LOS EFECTOS TOXICOS DEL OZONO.	43
2.1 EFECTOS DEL OZONO SOBRE EL SNC	44
2.2 EFECTOS DEL OZONO SOBRE LA CONDUCTA.	46

3. MECANISMO DE ACCION TOXICA DEL OZONO	47
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
HIPOTESIS.	51
OBJETIVOS	51
MATERIAL Y METODO	52
1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION	52
2. SUJETOS	52
3. EQUIPO	52
4. CIRUGIAS	53
5. REGISTRO ELECTROFISIOLOGICO	53
6. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	53
7. ANALISIS ESTADISTICO	55
8. ANALISIS HISTOLOGICO	55
RÉSULTADOS	57
1. ESTADISTICOS	57
2. HISTOLOGICOS	71
DISCUSION	74
CONCLUSIONES.	84
REFERENCIAS	85
LISTA DE ABREVIATURAS	100

RESUMEN.

Las epilepsias son afecciones crónicas de etiología diversa, caracterizadas por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales. Entre los factores que contribuyen a estas alteraciones se incluyen lesiones anatómicas, infecciones, traumas craneoencefálicos, alteraciones metabólicas, toxinas (Gumnit, 1983; Rubio-Donnadieu y cols., 1988) y sustancias tóxicas: plomo (Dreifuss, 1975), aluminio, tolueno, benceno, tñer (Weiss, 1983) e insecticidas (Sutherland y cols., 1982), los cuales se encuentran en el medio ambiente y son considerados contaminantes ambientales. Otro de los contaminantes ambientales que se encuentra en el medio ambiente y que provoca efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central es el Ozono (O_3 , Folinsbee, 1992). Se sabe que este gas produce diversas manifestaciones subjetivas, así como alteraciones en diversas funciones, principalmente las respiratorias (Wright, 1990). Bokina y cols. (1972) reportaron actividad paroxística en la amígdala del lóbulo temporal y en el bulbo olfatorio en conejos expuestos a O_3 , por lo que se consideró que este gas pudiera favorecer el desarrollo de crisis epilépticas; asimismo, reportaron que la magnitud del efecto tóxico provocado por el O_3 depende mucho de la concentración administrada, así como del tiempo de exposición a este gas.

Por tal motivo el objetivo del presente trabajo fue el de evaluar el efecto del O_3 y el tiempo de exposición a este gas sobre el desarrollo de la actividad epiléptica. Para tal propósito se estudió la evolución de un modelo de epilepsia experimental, kindling, en ratas expuestas a 1 parte por millón (ppm) de O_3 , durante media, una y tres horas por día hasta registrar 10 crisis generalizadas tónico-clónicas. El kindling amigdalino consiste en la estimulación eléctrica diaria en distintas regiones cerebrales, lo cual da lugar a posdescargas que se incrementan progresivamente en duración, amplitud y frecuencia, con propagación a otras áreas no estimuladas culminando con la aparición de crisis epilépticas (Goddard y cols., 1969).

Se utilizaron ratas adultas macho de la cepa Wistar, se les implantaron estereotóxicamente electrodos bipolares en el núcleo amigdaloido basolateral izquierdo y en la corteza sensitivo motora derecha. Los electrodos se soldaron a miniconectores y se fijaron al cráneo con cemento acrílico. Se formaron 3 grupos dependiendo del tiempo de exposición a 1 ppm de O_3 : a) media, b) una, c) tres horas por día, que fueron comparados con un grupo expuesto a un ambiente libre de contaminantes, el cual fue utilizado como control. Después de un período de recuperación

postoperatorio (10 días), las ratas se introdujeron a una caja de registro de acrílico translúcida de 30 x 20 x 20 cm y mediante cables flexibles se conectó el miniconector de las ratas a un polígrafo (Grass 78D) y al estimulador (Grass S88). Después de 2 minutos de registro electroencefalográfico se estimuló la amígdala basolateral con 10 V durante 1 segundo, usando pulsos cuadrados de 1 msec a 60 Hz. Se estimuló diariamente hasta la obtención de 10 crisis generalizadas tónico-clónicas. Para los grupos experimentales se administró el O₃ 0.5, 1 y 3 horas antes de la estimulación eléctrica. El O₃ se administró a las cajas de registro mediante un generador (Triozone P15) y la concentración de O₃ se midió mediante un detector fotométrico (Dasibi 1008-PC). Después de concluidos los registros electroencefalográficos, las ratas se sacrificaron mediante perfusión cardíaca, y posteriormente se aplicó la técnica de Hematoxilina-Eosina, así como la de Kluver-Barrera para confirmar la posición de los electrodos. De los registros obtenidos se midió la duración de la posdescarga inducida por la estimulación amigdalina, la latencia de aparición de la primera crisis tónico-clónica generalizada, la duración de las crisis generalizadas, así como la evolución de los estados conductuales (Racine, 1972), brevemente: estado 1 movimientos del hocico y de la cara, estado 2 movimientos oscilatorios de la cabeza, estado 3 sacudidas clónicas de las patas anteriores, estado 4 la rata se levanta y se sostiene con sus patas posteriores, estado 5 crisis generalizada tónico-clónica. Estos parámetros se analizaron con un Análisis de Varianza ($p < 0.05$) y con la prueba de Tukey ($p < 0.05$) para la comparación de medias.

Los resultados mostraron que el O₃ incrementó la duración de la posdescarga amigdalina durante el desarrollo del kindling y acortó la latencia de la primera crisis generalizada en el grupo expuesto durante 1 hora, mientras que en el grupo expuesto a 3 horas retardó la aparición de las crisis generalizadas. La aparición de los estados conductuales también se vio alterada, requiriendo menor número de estimulaciones para presentar cada uno de los estados conductuales en el grupo de 1 hora y mayor número en el grupo expuesto a tres horas.

Estos resultados nos indican que el O₃ tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, manifestados por las alteraciones en la evolución de la actividad epiléptica. Los mecanismos que inducen estas alteraciones aún están sujetos a investigaciones futuras, aunque se propone que un factor clave pueden ser las alteraciones en la neurotransmisión reportada en animales intoxicados con este gas.

INTRODUCCION.

Las epilepsias son alteraciones neurológicas que constituyen un grave problema para la salud. Generalmente se caracterizan por cambios conductuales, acompañados de actividad motora desordenada atribuida a descarga excesiva de las neuronas. En su etiología están implicados varios factores que incluyen lesiones anatómicas, infecciones, traumas craneonefálicos, alteraciones metabólicas (Gummit, 1983; Rubio y cols., 1988), hipoxia (falta de oxígeno), el oxígeno hiperbárico (Fenton y Robinson, 1993) y la administración de agentes externos tales como sustancias tóxicas (Weiss, 1983).

La exposición a ambientes tóxicos tales como el plomo y el aluminio contribuyen enormemente en el desarrollo de crisis epilépticas. Niños que han sido intoxicados con plomo manifiestan déficits en la inteligencia, pobre aprovechamiento académico, hiperactividad y deficiencias en el desarrollo del control motor fino, con presencia de crisis persistentes (Dreifuss, 1975).

En relación al aluminio, se ha observado que la administración crónica de este elemento provoca la demencia o encefalopatía por diálisis, ésta es una enfermedad progresiva que se presenta en pacientes con insuficiencia renal crónica, que han sido dializados por 2 o 4 años. Esta enfermedad se manifiesta por alteraciones en el comportamiento y la memoria, progresando a demencia, mioclonus, convulsiones y culminando con la muerte (McDermott y cols., 1978). A nivel experimental, en 1921 Spofforth reportó un caso de envenenamiento por este metal, que se manifestó como pérdida de memoria, alteraciones en la coordinación y movimientos involuntarios. Posteriormente, Kopeloff y cols. en 1942 produjeron epilepsia experimental al aplicar directamente este metal en la corteza cerebral de monos.

La intoxicación con disolventes industriales como el tolueno, el benceno y el tiner provocan incoordinación motora, distorsiones en la percepción sensorial, así como episodios semejantes a los automatismos epilépticos (Malcolm, 1968). De igual manera la exposición

a insecticidas (Sutherland y cols., 1982) y pesticidas (Weiss, 1983) contribuyen a la presencia de crisis epilépticas.

Otro de los agentes tóxicos que se encuentra asociado a la epilepsia es el hierro. Se ha reportado que después de un trauma craneoencefálico, la extravasación de glóbulos rojos produce hemolisis y ruptura de los componentes hemo y ferroso, así como deposición del hierro dentro del parénquima neural, por lo que se sugiere que estos procesos podrían provocar las crisis epilépticas en pacientes con antecedentes de traumatismo craneoencefálico (Willmore, 1981). Experimentalmente, el modelo de epilepsia inducida por hierro ha servido en la clínica para estudiar los mecanismos básicos que subyacen a la epilepsia provocada por trauma cerebral, de tal manera que las descargas electrográficas inducidas mediante este modelo (Willmore y cols., 1978a,b, Reid y Sypert, 1980) podrían ser consecuencia de la peroxidación de este metal provocada por la acción de radicales libres (Willmore y cols., 1983; Singh y Pathak, 1990).

Además de estos tóxicos prevalecen otros en el medio ambiente, como son diversos gases contaminantes, de entre los cuales sobresale el O_3 . En la actualidad, se sabe que el O_3 tiene efectos nocivos en los animales (Fukunaga, y cols., 1992), las plantas (Polle y cols., 1993) y los humanos (Folinsbee, 1992). Puesto que el O_3 es un gas, los estudios de su toxicidad relacionados con la salud se han centrado principalmente en su capacidad para afectar el sistema respiratorio, sin embargo, desde que se reportó dolor de cabeza, fatiga, letargia e irritación en los ojos (Hackney y cols., 1975; Lategola y cols., 1980), se han realizado estudios para evaluar sus efectos a nivel extrapulmonar. Bokina y cols. (1972) reportaron actividad paroxística en la amígdala y en el bulbo olfatorio en conejos expuestos a O_3 , por lo que se consideró que ésta podría ser un índice de que este gas pudiera favorecer el desarrollo de crisis epilépticas, asimismo reportaron que la magnitud del efecto tóxico provocado por el O_3 depende mucho de la concentración administrada, así como del tiempo de exposición a este gas.

Por tal motivo el objetivo del presente trabajo fue el de evaluar el efecto del O_3 y el tiempo de exposición a este gas sobre el desarrollo de la actividad epiléptica. Para tal

propósito se estudió la evolución de un modelo de epilepsia experimental, kindling en ratas expuestas a 1 ppm de O_3 durante 0.5, 1 y 3 horas diarias hasta obtener 10 crisis generalizadas tónico-clónicas. El kindling amigdalino consiste en la estimulación eléctrica sumbral diaria en distintas regiones cerebrales, lo cual da lugar a posdescargas que se incrementan progresivamente en duración, amplitud y frecuencia, con propagación a otras áreas no estimuladas y culminando con la aparición de crisis epilépticas (Goddard y cols., 1969).

EPILEPSIA.

Las epilepsias son consideradas como un grave problema de salud, tanto por su alta prevalencia como por sus consecuencias médicas y sociales. Históricamente es probable que sean tan antiguas como el hombre. En su etiología están implicados varios factores, por lo que ha sido tema de una extensa investigación multidisciplinaria a través de diversos modelos experimentales. Existen algunas manifestaciones de crisis que no necesariamente tienen que ser epilépticas, por lo tanto, para entender y evitar el caer en confusiones con el término epilepsias, en este capítulo se revisará la definición de éstas, según el sistema de clasificación propuesto por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (Internacional League Against Epilepsy, ILAE) y se distinguirá de aquellas crisis que no son epilépticas, también se considerarán los factores que contribuyen en su etiología y los modelos experimentales de epilepsias más comúnmente empleados para su estudio.

1. DEFINICION.

Etimológicamente, la palabra epilepsia deriva de una preposición y de un verbo irregular griego, *epilambanein*, que significa: "ser sobrecogido bruscamente". La definición de epilepsia ha provocado polémica entre las diferentes escuelas neurológicas, lo que creó confusión en la literatura, así como comunicaciones epidemiológicas conflictivas, ya que se utilizaban definiciones distintas. Por esta razón, en 1973 la Organización Mundial de la Salud (Rubio-Donnadieu, 1981) definió a ésta como *una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas.*

2. CLASIFICACION.

Las epilepsias, hasta que no se demuestre lo contrario, deben considerarse como síndromes que puede presentarse en un importante número de padecimientos del Sistema Nervioso Central (SNC). Al presentarse estos síndromes, el médico debe intentar buscar su etiología. De ahí que

considerar a las epilepsias como enfermedades puede ser causa de errores diagnósticos. Los únicos argumentos que existen, por ahora, para considerar a las epilepsias como enfermedades son los de tipo genético (Rose y cols., 1973).

Clasificar las crisis epilépticas no significa otra cosa que describirlas correctamente, identificarlas para su correcto diagnóstico y para la selección del tratamiento específico. Las crisis epilépticas se han clasificado de acuerdo con su expresión clínica y electroencefalográfica. En la actualidad se discute si otros elementos, como su posible etiología y la edad en que se presentan deben tenerse en cuenta o no. El propósito de clasificar las crisis epilépticas tiene dos razones principales: conocer la etiología para evaluar al paciente y escoger el tratamiento más apropiado para éste (Rubio-Donnadieu, 1989).

De acuerdo al tipo de crisis y del probable sitio de origen en el encéfalo, las epilepsias se clasifican, según la ILAE (1981), en tres grandes grupos:

a) Crisis parciales que comienzan localmente.

Las crisis parciales son aquellas en las que el primer evento clínico y electroencefalográfico señala una activación de un grupo neuronal en uno de los hemisferios. Las crisis parciales se clasifican teniendo en cuenta si se altera la conciencia o no. Cuando la conciencia no se altera, la crisis se clasifica como parcial simple; cuando se altera, la crisis se clasifica como parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma o una crisis parcial simple puede transformarse en compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia pueden presentarse alteraciones de la conducta manifestada por automatismos. Igualmente, una crisis parcial simple puede progresar a una crisis generalizada. La alteración de conciencia se define para fines de esta clasificación, como la incapacidad para responder normalmente a estímulos externos, por alteración de la vigilia o de la capacidad de la respuesta. Las crisis parciales simples generalmente se inician en un hemisferio, siendo unilaterales; mientras que las crisis parciales complejas pueden tener representación bilateral.

b) Crisis generalizadas, simétricas bilaterales sin inicio local.

Las crisis generalizadas son aquellas en las que la primera manifestación señala la inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones son bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral y posiblemente refleja una descarga neuronal que se disemina a ambos hemisferios.

c) Crisis epilépticas no clasificadas.

Incluye todas las crisis que no pueden clasificarse debido a datos incompletos o inadecuados, y algunas de las cuales no pueden incluirse en las categorías hasta ahora descritas. Estas incluyen algunas crisis neonatales, por ejemplo: movimientos oculares rítmicos y movimientos de brazos y masticatorios.

Adendum.

Hay crisis epilépticas que ocurren en diversas circunstancias, y que no entran en la clasificación anterior, éstas son ataques fortuitos que llegan inesperadamente y sin alguna provocación evidente. Sin embargo, algunas se presentan como ataques cíclicos más o menos a intervalos regulares, por ejemplo, las relacionadas con el ciclo menstrual o con el ciclo de sueño-vigilia. Factores como fatiga, alcoholismo, emoción, pueden también provocar ataques. El status epilepticus se presenta cuando una crisis persiste por un período prolongado o se repite lo suficiente para producir un evento epiléptico persistente (status implica un estado fijo y persistente). El status epilepticus puede clasificarse en parcial o generalizado; cuando se presenta un episodio motor muy localizado, se denomina epilepsia parcial continua.

En la tabla I se presenta una modificación de la clasificación de las crisis epilépticas aprobadas en septiembre de 1981 por la ILAE.

Tabla I
Clasificación de Crisis Epilépticas
Liga Internacional Contra la Epilepsia

I. Crisis Parciales

A. Crisis Parciales Simples (sin alteración de conciencia)

1. Con signos motores:
2. Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales (alucinaciones simples: hormigueo, luces)
3. Con síntomas o signos autonómicos (molestias epigástricas, palidez, sudoración, piloerección)
4. Con síntomas psíquicos (trastornos de la función cerebral superior). Rara vez aparecen sin alteración de conciencia, por lo que se observan más frecuentemente como crisis parciales complejas.

B. Crisis Parciales Complejas

1. Con trastornos de conciencia al inicio
2. Con manifestaciones simples y trastornos de conciencia
3. Con automatismos

C. Crisis Parciales Secundariamente Generalizadas

1. Crisis parcial simple
2. Crisis parcial compleja
3. Crisis parcial simple-compleja
4. Crisis tónico-clónica generalizada

II. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)

A. Ausencias

1. Ausencias típicas
2. Ausencias atípicas
3. Ausencias que progresan a crisis tónico-clónica generalizada

B. Crisis mioclónicas

1. Sacudidas mioclónicas
2. Crisis clónicas

C. Crisis tónicas

D. Crisis tónico-clónicas

E. Crisis Atónicas

III. Crisis epilépticas no clasificadas

Se incluyen las crisis que no pueden clasificarse por datos incompletos o insuficientes y que no permiten incluirse en las categorías descritas.

Adendum

1. Crisis repetitivas: sin provocación y aparición inesperada; o provocadas por fatiga, alcohol, emociones.

2. Crisis repetitivas prolongadas (Status Epilépticus)

Status significa una situación fija o permanente, puede ser parcial o generalizado.

Modificado de Commission on Classification and Terminology (1981).

3. CRISIS QUE NO SON EPILEPTICAS.

Existe un grupo de trastornos recurrentes que deben diferenciarse de las crisis epilépticas para evitar errores de diagnóstico y en un momento determinado escoger el tratamiento adecuado para el paciente (Rubio y cols., 1988; Sutherland y col., 1982):

Crisis de apnea (en el recién nacido).

Síncope: cardíaco, vagal, de la tos, de la micción.

Hipotensión ortostática, isquemia transitoria (anóxico-isquémico).

Trastornos del sueño: enuresis, terror nocturno, sonambulismo, mioclonus nocturno, rechinar de dientes (bruxismo), narcolepsia-cataplexia.

Trastornos del movimiento: tics, conductas estereotipadas motoras.

Vértigo: paroxístico de la infancia, posicional.

Psicológicos: crisis pseudoepilépticas, masturbación, crisis de hiperventilación, crisis de simulación.

Crisis febriles: crisis convulsivas de duración breve producidas por elevación de la temperatura en un niño sano.

4. ETIOLOGIA.

No obstante que las distintas manifestaciones de la epilepsia tiene una fisiopatología común, representada por descargas neuronales, su etiología es muy diversa, por tal motivo se exponen a continuación los factores que contribuyen al desarrollo de crisis epilépticas:

A. Lesiones anatómicas.

a) Malformaciones vasculares.

Entre las malformaciones vasculares, la que con mayor frecuencia se asocia a las crisis convulsivas es la angiomatosis encefalotrigeminal o enfermedad de Sturge-Weber, que corresponde a una malformación veno-capilar, que afecta uno de los dos hemisferios cerebrales y se asocia con la presencia de un nervio facial cutáneo en la zona de inervación del nervio trigémino. El hemangioma cavernoso también se asocia a convulsiones y se caracteriza por la presencia de amplios espacios vasculares de pared delgada, con escaso

tejido conjuntivo entre ellos y desplazamiento del parénquima cerebral, sin identificarse con claridad una cápsula limitante. Aunque se le puede encontrar en diferentes zonas del parénquima cerebral, las que se asocian más frecuentemente a convulsiones se encuentran en la región de la cisura de Rolando o en la corteza cerebral vecina a la cisura de Sylvio (Feria-Velasco y González-Angulo, 1991).

b) Hamartomas.

Los hamartomas, son lesiones congénitas caracterizadas por proliferación de células propias del tejido donde se forman y se presentan como alteraciones del desarrollo de los diferentes órganos. Cuando se presentan en el SNC, se pueden asociar a convulsiones. La lesión hamartomatosa intracraneana que con más frecuencia se asocia a la epilepsia es la esclerosis tuberosa, que forma parte de un grupo de síndromes disgenéticos conocidos como facomatosis (González-Angulo y cols., 1964). Otra lesión hamartomatosa menos frecuente, pero que también se asocia a las crisis epilépticas es el llamado tumor de primordio retiniano, progonoma melanótico o también llamado tumor neuroectodérmico de la infancia (Reyes y cols., 1964).

c) Tumores cerebrales.

Los tumores del SNC que se asocian a convulsiones se observan fundamentalmente en individuos adultos o adolescentes localizados en los hemisferios cerebrales, principalmente en lóbulos frontales o parietales y, con menos frecuencia, en el lóbulo temporal. Los tumores primarios que más frecuentemente se asocian con las crisis epilépticas son los de crecimiento lento como los oligodendrogliomas y los astrocitomas bien diferenciados. En menor proporción se tienen losependiomas y los meningiomas, principalmente aquellos de localización vecina a la corteza motora. Los tumores de crecimiento rápido como los muy indiferenciados, entre los que se tiene al glioblastoma multiforme, rara vez se asocian a las crisis epilépticas, principalmente cuando se presentan en etapas tempranas de la vida (Rubinstein, 1972; citado por Feria-Velasco y González-Angulo, 1991).

B. Infecciones.

Las infecciones en el SNC frecuentemente son asociadas al desarrollo de crisis epilépticas; una de las infecciones virales que causa inflamación en el cerebro y que provoca convulsiones agudas, es la encefalitis. La meningitis también puede provocar crisis convulsivas generalizadas, frecuentemente debido a una respuesta de tipo inflamatorio o a complicaciones vasculares tales como coágulos, o a la formación de absesos en el encéfalo (Dreifuss, 1975).

También se han asociado las infecciones palúdicas o por toxoplasma a crisis epilépticas, aunque las infecciones por parásitos, tales como la cisticercosis, son las que con mayor frecuencia se asocian a las epilepsias (González-Angulo, 1984). La localización más frecuente de las larvas es subpial y con menor frecuencia en el parénquima cerebral; cuando se localiza en este último, las manifestaciones más frecuentes ocurren con cefalea, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales o deterioro intelectual. Las crisis convulsivas son de predominio parcial, aunque algunos pacientes presentan crisis generalizadas (Del Brutto y Sotelo, 1988). La sífilis, la tuberculosis y la micosis cerebral son infecciones que se encuentran también asociadas al desarrollo de crisis epilépticas (Gummit, 1983).

C. Toxinas y agentes tóxicos.

a) Metales.

Uno de los metales tóxicos que frecuentemente provoca la aparición de crisis convulsivas es el Plomo (Pb). Niños que han sido intoxicados con Pb manifiestan déficits en la inteligencia, pobre aprovechamiento académico, hiperactividad y deficiencias en el desarrollo motor fino, con presencia de crisis persistentes (Dreifuss, 1975). A nivel experimental se ha estudiado el efecto de la intoxicación por Pb en la evolución del kindling amigdalino en ratas. Así, la administración de 1% de acetato de Pb en los bebederos de las ratas, durante 4 semanas provocó un incremento significativo en el contenido de Pb en la sangre y en varias regiones cerebrales, así como depresión conductual, pérdida de peso corporal, disminución del hematocrito, un incremento significativo en la duración de las

posdescargas durante el desarrollo del kindling (Schwark y cols., 1983) y un incremento en la duración de las crisis generalizadas, así como en la severidad de éstas (Schwark y cols., 1985). La patogénesis de las convulsiones inducidas por Pb es incierta y no se conoce con exactitud, sin embargo, se sabe que la intoxicación con Pb puede causar anomalías en el metabolismo de ciertos neurotransmisores, los cuales han sido implicados en el control de las crisis convulsivas (Dubas y cols., 1978).

Otro de los metales tóxicos que se ha propuesto que induce crisis epilépticas es el aluminio. Spofforth, en 1921, reportó un caso de envenenamiento por este metal, que se manifestó como pérdida de memoria, alteraciones en la coordinación y movimientos involuntarios. Posteriormente, Kopeloff y cols. en 1942 produjeron epilepsia experimental al aplicar directamente este metal en la corteza cerebral de monos.

b) Disolventes orgánicos.

Los reportes clínicos señalan que durante la intoxicación con disolventes industriales tales como el disulfuro de carbono, el tolueno, el benceno y el tiner (Weiss, 1983), aunque este último es una mezcla de alcohol etílico y metílico, acetona, benceno y tolueno (Gutiérrez-Flores, 1975), provocan incoordinación motora, distorsiones en la percepción sensorial, euforia y estupor (Malcolm, 1968), así como episodios semejantes a los automatismos epilépticos durante algún tiempo después de la inhalación deliberada de tiner. En estudios electroencefalográficos en sujetos humanos intoxicados accidentalmente, se ha reportado la presencia de espigas y un predominio de ritmos de la banda theta en ambos lóbulos temporales (Andersen y cols., 1953). En cuanto a los estudios experimentales Guzmán-Flores (1975) reportó que gatos intoxicados con tiner presentaron inicialmente una activación paralela en la formación reticular y en la amígdala; posteriormente, durante la aparición de los trastornos conductuales, la formación reticular se deprimió, mientras que la amígdala continuó activada. Posteriormente Fernández-Guardiola y cols. (1976) señalaron que la intoxicación aguda con tiner en gatos produjo una activación seguida de depresión de la actividad multiunitaria de la corteza motora y del cerebelo, en tanto que la administración

crónica de tñner, tolueno o benceno provocó ritmos sincrónicos mezclados con polipuntas en la amígdala basolateral que se propagaron a la formación reticular mesencefálica (Contreras y cols., 1977).

c) Contaminantes industriales.

Entre los contaminantes industriales, los insecticidas cuya composición incluye hidrocarburos clorados (Sutherland y cols., 1982) y los pesticidas con composición de clordecona, organoclorina y organofosfatos (Weiss, 1983), son los que se encuentran asociados al desarrollo de crisis epilépticas. A nivel experimental se ha observado que la exposición a pesticidas tales como lindane y dieldrin provocan mioclonías y crisis convulsivas, en tanto que el DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) y la clordecona (Kepone) provocan temblores (Albertson y cols., 1985).

D. Traumatismo craneoencefálico.

Una de las consecuencias inmediatas que se presentan después que los individuos han sufrido traumatismo craneoencefálico, sobre todo si el daño cerebral es severo, es la aparición de crisis convulsivas. Sin embargo, también pueden presentarse posterior al trauma, en cuyo caso pueden manifestarse en un rango de 2 meses a 5 años. La frecuencia de las crisis es muy variable y las estructuras que más frecuentemente se encuentran asociadas a las epilepsias postraumáticas son los lóbulos parietales, seguidos de los lóbulos frontales, temporales y occipitales (Dreifuss, 1975).

Después de que se presenta trauma craneoencefálico, se produce extravasación de glóbulos rojos, hemólisis, ruptura de los componentes hemo y ferroso, así como deposición del hierro dentro del parénquima neuronal, por lo que se sugiere que estos procesos podrían provocar crisis epilépticas (Willmore, 1981). Experimentalmente, el modelo de epilepsia inducida por hierro ha servido en la clínica para estudiar los mecanismos básicos que subyacen a la epilepsia provocada por trauma cerebral, de tal manera que las descargas electrográficas inducidas mediante este modelo (Willmore y cols., 1978a,b, Reid y Syper, 1980) podrían

ser consecuencia de la peroxidación de este metal provocada por la acción de radicales libres (Willmore y cols., 1983; Singh y Pathak, 1990).

E. Trastornos metabólicos.

Alteraciones metabólicas tales como la hipocalcemia, deficiencia de vitaminas y algunas alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos pueden provocar convulsiones, aunque no necesariamente deben ser consideradas como epilepsias. Entre los trastornos congénitos del metabolismo, los relacionados con los lípidos son los que con mayor frecuencia se asocian a alguna forma de epilepsia. Los más importantes son la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick o lipidosis por esfingomiélin, la gangliosidosis GM2 o enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Batten (Feria-Velasco y González-Angulo, 1991).

Otras alteraciones incluyen a la hipoxia severa, la isquemia y la hipoglucemia, en las dos primeras la glucólisis anaeróbica está estimulada con la consecuente producción láctica, mientras que en la tercera hay una deficiencia de componentes energéticos y aumento del pH intracelular (Otero-Siliceo y cols., 1991).

F. Abstinencia a ciertos compuestos.

Se ha reportado que la abstinencia de algunos fármacos y de algunas sustancias de abuso tales como los barbitúricos, las benzodiazepinas, así como algunos anticonvulsivantes y el alcohol, provocan la aparición de crisis convulsivas (Gummit, 1983).

G) Gases y contaminantes ambientales.

Actualmente uno de los contaminantes que sobresale en el medio ambiente es el O_3 , se desconoce si este gas se encuentra asociado a la epilepsia, aunque de acuerdo a los resultados reportados por Bokina y cols. (1972) no se descarta la posibilidad de que pueda favorecer el desarrollo de crisis epilépticas, ya que ellos observaron actividad paroxística en la amígdala y en el bulbo olfatorio en conejos expuestos a O_3 .

H. Otros.

Las crisis también pueden presentarse cuando los niveles de pO_2 (presión parcial de oxígeno) se encuentran elevados (hiperoxia) o disminuidos (hipoxia o anoxia); y cuando existe alta presión de oxígeno (oxígeno hiperbárico; Wood, 1972). En vista del daño que puede ocasionar tanto la falta como el aumento de O_2 , los estudios de las convulsiones inducidas por hipoxia y Oxígeno Hiperbárico (OHP) se han limitado a experimentos con animales. Passouant y cols. (1967) reportaron que gatos expuestos a condiciones de hipoxia mostraron descargas del tipo espiga-onda en el hipocampo. Chiba (1985) reportó que ratas neonatas de 10 días de edad que fueron expuestas a condiciones de hipoxia, mostraron en su etapa adulta ser más sensibles al efecto del pentilinetetrazol y presentaron un acortamiento en la latencia para la primera crisis generalizada al ser estimuladas mediante el paradigma del kindling amigdalino, así como una propagación rápida de las posdescargas a la amígdala contralateral. Vion-Dury y cols. (1986) estudiaron el desarrollo del kindling tanto en condiciones de OHP como de hiperoxia, encontrando una disminución significativa de las espigas interictales en condiciones de hiperoxia. Wood y cols. (1966) observaron que ratas expuestas a condiciones de OHP presentaron crisis convulsivas, así como una inhibición de la descarboxilasa del ácido glutámico provocando que los niveles de GABA disminuyeran. Fenton y Robinson (1993) reportaron que la exposición continua a OHP (de 2 a 4 atmosferas absolutas, ATA) provocó que se presentara una susceptibilidad a manifestar crisis convulsivas en ratas. En este mismo año, Zhang y cols. reportaron que ratas expuestas a OHP (6 ATA) durante 20 minutos presentaron crisis convulsivas, así como una disminución en la concentración de GABA.

En la etiología de las epilepsias también se toma en cuenta la edad a la cual se presentan las crisis epilépticas, éstas pueden presentarse durante el período neonatal, en la infancia y durante la etapa adulta o madurez. En la tabla II se presenta la etiología de las epilepsias de acuerdo a la edad a la cual se presentan, en esta tabla se incluyen también los factores que contribuyen al desarrollo de las crisis epilépticas.

Tabla II. Etiología de las crisis epilépticas según la edad

I. Periodo neonatal

1. Encefalopatía perinatal por asfixia: con hemorragia intracraneal, hipoglicemia.
2. Traumatismo obstétrico: con hemorragia intracraneal, encefalopatía hipóxica.
3. Infecciones:
 - a. Intrauterina: rubeola, toxoplasmosis, virus citomegálico.
 - b. Perinatal: herpes simplex, meningitis bacteriana, sepsis.
4. Alteraciones metabólicas: hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia.
5. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: hiperглиcinemia.
6. Drogas
7. Disgenesia cerebral: hidranencefalia, esclerosis tuberosa.

II. Infancia y niñez

1. Encefalopatía perinatal por asfixia
2. Traumatismo obstétrico
3. Traumatismo craneoencefálico
4. Infecciones: absceso cerebral, parasitosis cerebral, encefalitis.
5. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, lípidos y carbohidratos: plomo, talio y drogas.
6. Disgenesia cerebral: esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber.
7. Alteraciones vasculares: malformación arteriovenosa, vasculitis, hipertensión arterial.

III. Adultos

1. Lesiones anatómicas: malformaciones vasculares, hamartomas, tumor cerebral.
2. Infecciones: meningitis bacteriana, encefalitis, parasitosis cerebral, micosis cerebral, absceso cerebral
3. Toxinas:
 - a. Metales: plomo, talio, aluminio.
 - b. Solventes orgánicos: tolueno, benceno.
 - c. Contaminantes industriales: pesticidas e insecticidas.
 - d. Contaminantes ambientales: monóxido de carbono.
4. Traumatismo craneoencefálico
5. Alteraciones metabólicas: hipoglicemia, hipocalcemia
6. Abstinencia a ciertos compuestos: alcohol, drogas.
7. Otros: hipoxia, oxígeno hiperbárico.

Modificación de Rubio-Donnadieu (1981).

5. PSICOBIOLOGIA DE LAS EPILEPSIAS.

Las epilepsias son trastornos cerebrales capaces de afectar de manera importante las funciones mentales, la personalidad y la conducta de quienes las padecen. En los últimos años, numerosos estudios acerca de la conducta humana y de la experiencia subjetiva han tomado como modelo de investigación a la epilepsia del lóbulo temporal, ya que es la que más frecuentemente se asocia con trastornos psiquiátricos. Aún cuando en la literatura pueden encontrarse diferencias, un análisis objetivo de la misma permite sostener que, en efecto, la incidencia de cuadros psicóticos crónicos, fundamentalmente la psicosis esquizofreniforme, crisis de angustia o de depresión, cambios de personalidad no psicóticos y otros trastornos de la conducta es mayor en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que con otras formas de epilepsia (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985). En una revisión realizada de 1985 a 1993, se mencionan como las alteraciones conductuales más frecuentes en los pacientes con epilepsia la hipergrafía, alteraciones de la sexualidad, trastornos afectivos como la depresión, ataques de pánico, y fenómenos psicóticos tales como la esquizofrenia-like (Demerdash y cols., 1991; Spitz, 1991).

Por otro lado, esto tiene sentido desde un punto de vista anatomofuncional, ya que en el lóbulo temporal radican los mecanismos neuronales que hacen posible distinguir si un evento es real, si ha sido visto o vivido con anterioridad. Además, el hipocampo, que tiene conexiones importantes con la corteza del lóbulo temporal, funciona como un almacén de memoria integrada y de patrón de conducta que recibe información de la amígdala, cuya relación con las motivaciones y las emociones está suficientemente establecida (López, 1990).

Las manifestaciones psiquiátricas de los pacientes epilépticos pueden ser episódicas o relativamente persistentes. Su frecuencia y gravedad dependen de múltiples factores: condiciones de riesgo premórbidas, edad de inicio de la enfermedad, lateralidad y localización precisa de la lesión, sexo, rechazo social, limitaciones laborales (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985). El uso de antiepilépticos y lesiones patológicas pueden provocar también cambios conductuales en los pacientes epilépticos, los cuales pueden confundirse con

aquellos inducidos por los propios mecanismos que provocan las epilepsias (Engel y cols., 1986).

Las principales alteraciones conductuales asociadas a las epilepsias se presentan en la tabla III y se describen a continuación.

A. Angustia.

Algunos autores definen a la angustia y a la depresión como "episodios epilépticos disfóricos", aunque hay que señalar que éstos no siempre son episódicos, ocurren con frecuencia en el período interictal, pueden acentuarse en el período preictal y resolverse parcial o totalmente con la crisis convulsiva. La angustia es uno de los síntomas que con mayor frecuencia se presenta en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Es común que aparezca en forma de descargas súbitas de duración breve y puede ser el único síntoma afectivo o alternar con otros, como la depresión o la irritabilidad. La angustia en el enfermo epiléptico se acompaña generalmente de sentimientos de irrealidad, despersonalización o ambos. Las benzodiazepinas y particularmente el diazepam tienen, independientemente de su acción normalizadora sobre ciertos trazos electroencefalográficos, un efecto terapéutico importante sobre los estados de angustia de estos enfermos (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

B. Depresión.

Los síntomas depresivos también son comunes. Pueden presentarse en forma más o menos intensa y breve, o bien persistir durante varios días o semanas, e incluso ser muy semejantes a los cuadros de depresión endógena. Aún cuando la naturaleza de la relación entre la epilepsia del lóbulo temporal y los estados depresivos no está bien entendida, es posible que los focos de irritación temporal faciliten la expresión de alteraciones depresivas subclínicas. En clasificaciones recientes éstas se han incluido dentro de los síndromes depresivos orgánicos (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

C. Agresión: irritabilidad y violencia .

Numerosos estudios han reportado que la agresión, las explosiones de conducta violenta y la irritabilidad excesiva son síntomas comunes en pacientes con epilepsia, en especial la del lóbulo temporal. Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia presentan conductas agresivas y violentas; la agresión tiende a presentarse más frecuentemente en el hombre y en pacientes con bajo coeficiente intelectual y cuyas crisis se originaron durante la niñez o la adolescencia (Treiman, 1986). Sin embargo, algunos estudios no hallaron relación entre el tipo de crisis y la presencia de violencia, y específicamente no hubo incremento en la prevalencia de violencia o agresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Currie, 1971; Juul-Jensen, 1964, citados por Treiman, 1986). Al respecto, varios estudios que contemplan los rasgos de personalidad agresiva en pacientes epilépticos concluyen que los rasgos de conducta agresiva están relacionados a otros déficits neuropsicológicos y no al tipo de crisis (Hermann, 1982). De tal manera que la conducta agresiva o violenta que se observa en pacientes con epilepsia puede ser debida a déficits neurológicos y psiquiátricos, lesiones cerebrales o a factores sociales adversos. Sea cual fuere la causa que provoca la conducta agresiva o violenta en los pacientes epilépticos, cuando éstas se llegan a presentar interictalmente se caracterizan, en el caso de la agresión por episodios autolimitados en su duración y en los que el paciente pierde contacto con su ambiente sin que haya una amnesia real, sino más bien una desconexión entre las funciones cognitivas y motoras; al ser examinados, muchos de ellos no presentan manifestaciones psicóticas pero se refieren a lo ocurrido como a algo que les es ajeno (De la Fuente, 1983). Por otro lado, la conducta violenta difiere cualitativa y cuantitativamente de la violencia criminal. Se trata de episodios que se presentan en respuesta a un estímulo que el paciente percibe como "provocativo". En general, no son enfermos peligrosos. De hecho, son pacientes que experimentan genuinamente sentimientos de culpa y arrepentimiento, y son capaces de mantener una conducta socialmente adecuada por periodos prolongados. Los brotes de violencia no se asocian necesariamente con fenómenos convulsivos, y a pesar de sus características paroxísticas, no se consideran como fenómenos ictales. Por el contrario,

se trata más bien de fenómenos interictales que en algunos pacientes pueden acentuarse en la fase preictal, aunque también puede haber conducta violenta postictal como parte del cuadro de confusión que ocurre durante esta fase (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

D. Alteraciones de la memoria y otras funciones intelectuales.

Hay evidencias de que en pacientes epilépticos se presentan alteraciones cognoscitivas y problemas emocionales, existe desde luego amnesia ictal, lo cual explica que muchos pacientes experimentan la crisis convulsiva solamente como una "laguna mental" y que prácticamente no recuerdan nada. La amnesia postictal puede prolongarse aún después de que el estado de confusión se haya aclarado, se acentúa en los casos en que hay descargas bitemporales y en buena medida depende de la gravedad de las convulsiones (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985). El deterioro de las funciones intelectuales en pacientes con epilepsia tampoco ha sido fácil de fundamentar objetivamente, ya que se necesita controlar una serie de factores que pudieran estar afectando este tipo de funciones. Se considera que los factores que pudieran afectar las funciones cognoscitivas son la edad del paciente al inicio del padecimiento, la duración del mismo, el tipo de epilepsia, la etiología de ésta, la presencia de otras enfermedades, los niveles sociocultural y educativo, el tipo de medicamentos que ha recibido, la dosis y el tiempo transcurrido entre la última convulsión y el momento de la evaluación (Lesser y cols., 1986). Es evidente que se necesitan estudios longitudinales bien controlados antes de poder establecer con precisión si, en efecto, el paciente epiléptico sufre un deterioro intelectual progresivo. No obstante, es conveniente señalar que si existen datos que sugieren que los pacientes con epilepsia mal controlada sufren una disminución en su coeficiente intelectual, pero la información disponible no permite establecer si esto es realmente consecuencia de las repetidas convulsiones.

E. Psicosis.

De las múltiples manifestaciones psiquiátricas de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, ninguna son tan dramáticas, tan interesantes, ni tan disruptivas como las

psicóticas. Una extensa gama de experiencias de esta naturaleza se interpreta frecuentemente por el propio enfermo o por quienes lo rodean en términos mágicos o parapsicológicos. Las vivencias, audiciones y experiencias de premonición y adivinación generan, sobre todo en ciertas culturas, la convicción de poseer poderes extranaturales. Muchas de ellas son similares a las experiencias inducidas por drogas alucinógenas. Al igual que ocurre con otras manifestaciones psiquiátricas, las psicosis son más comunes en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que con otros tipos de epilepsia. Se estima que aproximadamente 20% de ellos puede presentar cuadros psicóticos de intensidad y duración variables. No es raro que el cuadro clínico sea muy similar al de la esquizofrenia y que en ocasiones el diagnóstico diferencial no sea tan sencillo. Cuando el paciente además ha utilizado drogas psicoactivas como anfetaminas u otras de tipo alucinógeno, el diagnóstico diferencial se complica aún más. Las psicosis epilépticas se caracterizan principalmente por un estado de conciencia atenuado y alucinaciones olfatorias y visuales, en tanto que el afecto y la estructura de la personalidad permanecen casi siempre intactos. En contraste, en las psicosis esquizofrénicas el estado de conciencia se mantiene claro, las alucinaciones son fundamentalmente auditivas, hay un aplanamiento del afecto y marcadas deficiencias en las relaciones interpersonales. Sin embargo, hay que reconocer que prácticamente todas las manifestaciones de la esquizofrenia pueden presentarse en los pacientes con psicosis epilépticas. Es importante distinguir esta psicosis esquizofreniforme del epiléptico de los estados de confusión y delirios postictales que pueden prolongarse durante varios días, y de los cuadros de estupor que pueden presentarse asociados con otras formas de epilepsia. También es importante evaluar el efecto de los medicamentos anticonvulsivos en la aparición de estos cuadros, ya que hay datos que sugieren que tanto dosis excesivas como el uso prolongado preceden con frecuencia a la aparición de intoxicación por medicamentos, sino también de lo que algunos autores describen como control "excesivo" de las convulsiones o "normalización forzada" (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

F. Cambios en la personalidad.

El concepto de personalidad epiléptica continúa siendo controvertido. Sin embargo, es un hecho de observación clínica que muchos epilépticos del lóbulo temporal comparten entre sí rasgos de personalidad que los caracterizan: irritabilidad, obstinación, perseverancia, etc. Para estos enfermos nada es trivial, todos los detalles deben ser cuidadosamente analizados. Tienen un cierto elemento de pedantería y una carencia total del sentido del humor. También hay alteraciones en la escritura, y algunos autores se han referido a ella como la "hipergrafía de la epilepsia del lóbulo temporal". En algunos casos se exageran los aspectos violentos y explosivos de estos pacientes, y se hace poca mención de otros aspectos de su personalidad y de su conducta que a veces, incluso, son los que predominan, muchos de ellos son sujetos serviciales, bondadosos, a veces casi ingenuos y muy religiosos. Pueden tener además otros rasgos en el carácter y la personalidad como son histeria e hipocondría, los cuales son independientes de su enfermedad (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

G. Disfunciones sexuales.

En una proporción importante de enfermos con epilepsia del lóbulo temporal se ha observado una condición de hiposexualidad, que se caracteriza por una inhibición del deseo sexual más que por impotencia, y aparece después del inicio de la enfermedad. De hecho, en los casos en que la epilepsia apareció en la infancia, los pacientes ahora adultos refieren que nunca han experimentado un verdadero deseo sexual. Hay otros pacientes en los que se han descrito "convulsiones sexuales", aunque son muy pocos casos y no han sido estudiados sistemáticamente, por lo cual es difícil establecer conclusiones al respecto. Sin embargo, hay que recordar que si hay datos experimentales que relacionan a la conducta sexual con el sistema límbico, la estimulación de algunas de estas estructuras es capaz de producir erecciones, y las lesiones en la amígdala pueden producir reacciones de hipersexualidad, de manera que no es de sorprender que pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tengan disfunciones sexuales con cierta frecuencia (De la Fuente y Sepúlveda-Amor, 1985).

Tabla III. Principales alteraciones conductuales asociadas con epilepsia del lóbulo temporal.	
Alteraciones afectivas	Angustia Depresión Agresión
Alteraciones cognoscitivas	Memoria Inteligencia
Alteraciones psicóticas	
Alteraciones de la personalidad	
Alteraciones sexuales	

6. MODELOS EXPERIMENTALES.

Con el objeto de conocer y comprender los mecanismos que intervienen en la generación y modulación de las manifestaciones epilépticas y ante la limitación natural que existe al intentar estudiar las epilepsias en humanos mediante ensayos farmacológicos, se han desarrollado diversos modelos de epilepsias experimentales en animales, los cuales permiten el estudio de áreas precisas capaces de generar convulsiones así como los mecanismos de propagación y modulación de descargas excesivas originadas en estas áreas.

Para desarrollar modelos experimentales de epilepsias generalmente se eligen mamíferos capaces de presentar manifestaciones eléctricas y conductuales similares a las de las epilepsias humanas. Dado que la conducta animal y la humana tienen considerables diferencias, muchas veces no es posible evaluar satisfactoriamente las manifestaciones conductuales en los modelos experimentales de epilepsias, sobre todo si hay ausencia de actividad motora. En estos casos, el criterio principal está dado por la identificación de las manifestaciones eléctricas del sistema nervioso.

Un modelo experimental se considera como modelo de epilepsia verdadera cuando las alteraciones paroxísticas son "espontáneamente" recurrentes.

En la actualidad, los modelos de epilepsias verdaderas más estudiados son el provocado por la estimulación eléctrica repetitiva y subumbral: kindling (Goddard y cols., 1969), y los inducidos por la aplicación tópica de crema de alúmina, metrazol, picrotoxina, estriquina, absenta, alcanfor, adrenalina, penicilina, cobalto, tungsteno (Fisher, 1989) e hierro (Willmore y cols., 1983, 1978a,b). Sin embargo, existe una gran variedad de modelos experimentales en los que es posible inducir, en forma aguda, un número variable de crisis convulsivas apreciables tanto conductualmente como electrofisiológicamente. Dado que algunos modelos no presentan crisis espontáneas, sería más apropiado denominarlos modelos experimentales de crisis epileptiformes (Solís y Arauz-Contreras, 1989).

En la tabla IV se presentan los diferentes modelos experimentales que se han desarrollado para el estudio de las epilepsias. Estos modelos se han agrupado de acuerdo al tipo de crisis epilépticas y algunos de ellos se emplean para el estudio de una o más crisis epilépticas.

Tabla IV Modelos experimentales de epilepsia

1. Parcial simple, aguda	Bicuculina
1.1 Convulsionantes tópicos	Sulfoximida de metionina
Penicilina	Penicilina
Bicuculina	Otros
Picrotoxina	3.4 Desarreglos metabólicos
Estricnina	Hipoxia
Colinérgicos	Hipoglucemia
Anticolinérgicos	Oxígeno hiperbárico
Otros	Hipercapnia
1.2 Estimulación eléctrica aguda	Uremia
1.3 Abstinencia al GABA	Drogas
1.4 Rebanadas de cerebro neocortical	Altas temperaturas
2. Parcial simple, crónica	4. Parcial compleja
2.1 Metales implantados corticalmente	4.1 Acido kaínico
Hidróxido de aluminio	4.2 Tóxicas del tétanos
Cobalto	4.3 kindling
Tungsteno	4.4 Rebanadas de cerebro
Zinc	Rebanadas de hipocampo en roedores
Hierro	Preparaciones de células aisladas
2.2 Daño criogénico	Tejido neuroquirúrgico humano
2.3 Inyecciones de anticuerpos gangliosidos	5. Falta de generalización
2.4 Epileptogénesis focal sistémica	5.1 Estimulación talámica
3. Tónico-clónico generalizada	5.2 Foco cortical bilateral
3.1 Genética	5.3 Penicilina Sistémica
Fotosensibilidad en el babuino	5.4 Gamma-hidroxitirato
Crisis audiogénicas en ratón	5.5 Opioides intraventricular
Ratas susceptibles genéticamente	5.6 Modelos de rata general
Gerbil mongólico	6. Status epilepticus
3.2 Electroshock máximo	6.1 Litio-pilocarpina
3.3 Convulsionantes químicos	6.2 Cobalto-homocistina
Pentilentetrazol	6.3 Estimulación recurrente
Bemegríde	
Picrotoxina	

Fisher, R.S. 1989. Brain Res. Rev. 14:245-278.

KINDLING.

Las epilepsias no solamente varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a diversos tratamientos, sino también en los mecanismos que subyecen a éstas, para analizar cada uno de estos puntos es indispensable utilizar diferentes modelos experimentales. Desde el punto de vista clínico se considera un buen modelo de epilepsia experimental cuando las alteraciones paroxísticas son "espontáneamente" recurrentes. El modelo kindling parece considerar esta característica, además de otras que están relacionados a problemas clínicos de epilepsias. Estas características incluyen cambios conductuales, electrofisiológicos y bioquímicos. Con el propósito de conocer más ampliamente el termino kindling, en este capítulo se revisarán generalidades de este modelo, así como los mecanismos básicos que subyacen a este y sus implicaciones con las epilepsias en humanos.

I. GENERALIDADES.

Los estudios realizados por Goddard (1969) demostraron que los estímulos eléctricos repetidos de baja intensidad aplicados a diversas áreas subcorticales del encéfalo de la rata eran capaces de inducir crisis epilépticas. En tales estudios se observó que las manifestaciones motoras de las posdescargas inducidas por la estimulación eléctrica, aplicada una vez al día, se incrementaban en complejidad con la repetición de las crisis epilépticas. Asimismo, se observó que algunas áreas subcorticales eran más susceptibles a presentar crisis generalizadas. En la rata, las regiones que son más susceptibles son la neocorteza anterior, el bulbo olfatorio, el área preóptica, la corteza piriforme, la amígdala, la corteza entorhinal, el hipocampo, el área septal. Dentro del sistema límbico, el área más susceptible fue la amígdala, ya que el número de estimulaciones requeridas para inducir crisis generalizadas fue significativamente menor, en esta área que en las otras áreas subcorticales estimuladas. Mientras que algunas regiones tales como la neocorteza dorsal, la formación reticular mesencefálica, el núcleo rojo, la sustancia nigra y el cerebelo, no producen crisis generalizadas. A los cambios conductuales y motores que resultaron de la

estimulación eléctrica repetida de baja intensidad se les definió como efecto kindling (Goddard y cols., 1969).

El kindling puede ser aplicado a diversas especies de animales tales como reptiles, anfibios, cobayos, ratones, ratas, perros, gatos y primates (Majkowski, 1986); además este modelo permite controlar una amplia gama de condiciones experimentales tales como: el umbral de intensidad para inducir posdescarga, intervalo entre estímulos, frecuencia y amplitud del estímulo dentro de una definición anatómica precisa.

El kindling se produce cuando se estimula iterativamente durante períodos breves con baja intensidad (20 a 50 μ A), mediante electrodos bipolares colocados en regiones restringidas del encéfalo. Esta estimulación es aplicada post-operatoriamente en animales con libertad para moverse, lo cual permite observar la actividad eléctrica registrada entre los electrodos y considerar la actividad motora concomitante. El kindling se genera óptimamente en los núcleos amigdalinos y se caracteriza por la aparición de espigas epilépticas (posdescargas), las cuales se acompañan de parpadeo del ojo ipsilateral a la estimulación. Inicialmente la actividad electrográfica y conductual tienen una duración cercana a los 10 segundos, mientras que las estimulaciones subsiguientes incrementan tanto la duración como la frecuencia de las espigas, ocurriendo simultáneamente sacudidas musculares que aumentan su complejidad e intensidad. Posteriormente (de 5 a 10 estimulaciones después), la posdescarga también es registrada en la amígdala contralateral ocurriendo las sacudidas musculares en forma bilateral. Finalmente, después de 15 a 25 estimulaciones, la posdescarga es registrada en la totalidad del encéfalo y conductualmente ocurre la actividad tónico-clónica generalizada (Goddard y cols., 1969). El desarrollo de la actividad epiléptica generada por el kindling se lleva a cabo como sigue:

- 1) La estimulación inicial dispara una posdescarga epiléptica que dura alrededor de 10 seg. La propagación de la posdescarga es débil, particularmente a los sitios contralaterales y del tallo cerebral.
- 2) Con la estimulación repetida, la posdescarga comienza a incrementarse en potencia tanto en los sitios primario (estimulado), como secundario. Después de 6 a 15 estimulaciones la

duración de la posdescarga se incrementará de 3 a 10 veces, la frecuencia de espigas llegará al doble, la amplitud también se incrementará y la onda de la espiga es más compleja.

3) Los movimientos de la boca (estado 1), comienzan a aparecer durante la fase inicial del kindling con respuestas convulsivas; posteriormente, comienzan a desarrollarse los siguientes estados del kindling, los cuales incluyen cabeceo (estado 2); mioclonías de los miembros anteriores, primero contralateral y luego de manera bilateral (estado 3); alzarse y sostenerse en las patas traseras (estado 4) y finalmente la pérdida del control de la postura (estado 5). Cada estado también incluye las conductas de su estado precedente. En la tabla V se resume la clasificación propuesta por Racine (1972).

Tabla V. Clasificación Conductual del kindling	
Estado	Conducta en la Rata
1	Movimientos del hocico y de la cara
2	Movimientos oscilatorios de la cabeza (cabeceo o nodding)
3	Sacudidas clónicas de las patas anteriores
4	Erección. La rata se yergue y se sostiene con sus patas posteriores
5	Erección y caída al suelo. Crisis generalizadas con pérdida de control de la postura

Racine, R.J. 1972. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 32:281-294.

Por tal motivo, las características de este proceso que se cuantifican comúnmente, según Fernández-Guardiola y cols. (1991) son:

- a) La duración y frecuencia de las posdescargas producidas en el sitio de estimulación.
- b) El número de estimulaciones que se necesitan para producir las crisis convulsivas generalizadas.

- c) El tiempo en el que se presenta la propagación de la posdescarga a la amígdala contralateral y a otras estructuras subcorticales y corticales.
- d) El cuadro cada vez más complejo de signos neurológicos que se clasifican en 5 etapas conductuales para el kindling en la rata (tabla IV).
- e) Los fenómenos conductuales y electroencefalográficos interictales que se desarrollan gradualmente y que culminan en crisis espontáneas; y
- f) La prueba de la permanencia del umbral bajo para la producción de convulsiones, que es característico del kindling.

2. MECANISMOS.

Los mecanismos propuestos para que se lleve a cabo el kindling son los siguientes:

A. Potenciación a Largo Plazo (PLP).

Inicialmente el kindling se relacionó con la PLP, debido a que ambos paradigmas pueden ser considerados como modelos de plasticidad en el SNC, y porque los dos se inducen por estimulación eléctrica a través de electrodos implantados. Sin embargo, hallazgos recientes indican que aunque la PLP puede contribuir en el proceso del kindling, no es esencialmente necesaria para que éste se establezca; además de que hay grandes diferencias en los mecanismos que subyacen a los dos modelos (Cain, 1989a,b). En la tabla VI se muestran las diferencias y semejanzas entre los dos modelos.

B. Cambios estructurales.

Inicialmente se propuso que el kindling se producía como consecuencia de daño tisular o cambios morfológicos que acontecían durante la estimulación eléctrica, sin embargo, durante un tiempo hubieron reportes que indicaban todo lo contrario. Goddard y cols. (1969) examinaron el área cercana a la colocación de los electrodos, ellos utilizaron la técnica de Nissl y no encontraron diferencias entre los animales estimulados y los que no recibieron estimulación. Usando la técnica de Golgi, Racine y cols. (1975) no hallaron cambios en la morfología de las células piramidales en la corteza de ratas estimuladas. El tejido adyacente

al electrodo presentó células piramidales con morfología normal, es decir, el tamaño, la ramificación dendrítica, así como el número y el tamaño de las espinas dendríticas no experimentaron alteraciones. Por otro lado, Goddard y Douglas (1975) examinaron el área cercana al electrodo localizado en la amígdala y no hallaron efectos de degeneración del tejido, este estudio fue más fino, puesto que se utilizó la microscopia electrónica. Racine y Zaide (1978; citado por Racine y Burnham, 1984) estimularon corticalmente a ratas y mediante estudios de microscopia electrónica no hallaron daño en las regiones sinápticas de los sitios estimulados. En ese mismo año, Racine utilizó las técnicas de Golgi y Nissl y examinó tejidos estimulados sin encontrar cambios estructurales ni daño tisular.

Estos datos eliminaban la posibilidad de que el kindling se presentara como una consecuencia de daño tisular en el sitio de estimulación, o en áreas cercanas. Sin embargo, no se descartaba la hipótesis inicial y se consideraba que si bien, no se ha encontrado daño tisular ni cambios morfológicos, quizás si se deba a mecanismos degenerativos más sutiles o a cambios a funcionales.

En años recientes, una variedad de técnicas histológicas han aportado evidencias de que, después de estimular ciertas zonas del cerebro, se presentan cambios a nivel plástico. Se tienen evidencias que indican, que después de estimular eléctricamente según el modelo del kindling, en algunos modelos experimentales de epilepsia (Represa y cols., 1989; Cavazos y cols., 1992), y en estudios postmortem realizados en humanos con epilepsia del lóbulo temporal (Houser y cols., 1990; Babb y cols., 1991) se presentan modificaciones en las fibras musgosas del Giro Dentado (GD), tales como ramificaciones axónicas (o sprouting) y reorganización de conexiones sinápticas.

Además de estas alteraciones morfológicas, hay otro tipo de alteraciones celulares y moleculares inducidas en el GD durante el desarrollo del kindling, que deben tomarse en cuenta, entre éstas se incluyen cambios en la forma de las espinas dendríticas de las células granulosas (Geinisman y cols., 1990), alteraciones en las corrientes de Ca^{++} , así como en la composición iónica del medio extracelular (Mody y cols., 1990). Incluso se ha llegado a observar pérdida neuronal en poblaciones específicas del sistema límbico, tales como en el

hipocampo y en el GD. Cavazos y Sutula (1990) hallaron que después de 3 crisis generalizadas tónico-clónicas se presentó 12.7% de pérdida neuronal, y después de 30 crisis generalizadas se observó 40.1% de pérdida neuronal en la región polimórfica hilar del GD en ratas. Este patrón de pérdida neuronal también se ha llegado a observar en pacientes con epilepsia, principalmente en las regiones CA1, CA3 y en el hilio del GD, el cual se conoce como esclerosis hipocámpal, éste es similar al patrón de daño inducido en varios modelos de status epilepticus, sugiriendo la posibilidad de que las crisis recurrentes pueden inducir pérdida neuronal. Esta posibilidad ha sido recientemente investigada en el modelo kindling (Sutula y cols., 1994).

Los efectos funcionales de la pérdida neuronal y de la reorganización sináptica en el hipocampo son inciertos, pero es posible que la reorganización y las alteraciones moleculares asociadas en el hipocampo pudieran contribuir a la susceptibilidad para presentar las crisis epilépticas. Pudiera ser por lo tanto que la pérdida neuronal del hipocampo y sus consecuencias sean causa y efecto de las crisis recurrentes (Sutula y cols., 1992).

Tabla VI. Resumen de los fenómenos y mecanismos de la PLP y el kindling.		
Fenómeno o mecanismo	PLP	kindling
Presencia de Posdescargas (PD)	No	Si
Umbral reducido para las PD	No	Si
Causa eventos epilépticos	No	Si
Causa disparos epileptiformes	No	Si
La repetición puede provocar crisis	No	Si
Facilita la PLP		A veces
Suprime la PLP		A veces
Facilita el kindling	Parcialmente	
Velocidad de inducción	Rápido	Lenta
Persistencia	Horas a semanas	Meses a años
Papel del N-metil-D-aspartato	Facilitatorio	Facilitatorio (no necesario)
Papel de la acetilcolina	Ninguno	Facilitatorio (no necesario)
Papel de la noradrenalina	Ninguno o facilitatorio	Inhibitorio
Papel de la serotonina	Ninguno o facilitatorio	Inhibitorio
Barbituratos	Débil o ninguno	Inhibitorio
Uretano	Débil o ninguno	Inhibitorio
Diazepam	Débil o ninguno	Inhibitorio
Papel de la síntesis de proteínas	Incierto	Facilitatorio
Papel de la fosforilación de proteínas	Facilitatorio	Inhibitorio
Papel de la proteína c-fos	Ninguno	Facilitatorio o incierto
Papel de los cambios morfológicos	Facilitatorio	Incierto

Caín, D.P. 1986. Trends Neurosci. 12(1):6-10.

C. Participación neuroquímica.

Las evidencias disponibles hasta el momento sugieren que las catecolaminas: dopamina y noradrenalina; la serotonina; la acetilcolina; los aminoácidos excitatorios: glutamato y aspartato, e inhibidores: ácido gama-aminobutírico; así como algunos opiáceos han sido implicados en los mecanismos que subyacen al kindling. Sin embargo, la participación de éstos no ha sido completamente satisfactoria y clara, ya que existe bastante controversia en relación al papel que desempeña cada uno de ellos en el proceso del kindling. Por tal motivo, en esta sección se hará una breve revisión de cada uno de los neurotransmisores relacionados con el kindling.

Dopamina (DA).

Stock y cols. (1983) reportaron que después de 14 crisis generalizadas tónico-clónicas no se encontraron cambios significativos en el contenido de DA, noradrenalina y ácido dihidroxifenilacético en la amígdala, el neocórtico, la neocórtex, el hipocampo y el hipotálamo de gatos, y que el haloperidol y la apomorfina sobre los receptores de la DA no modificaron el desarrollo del kindling, por lo que sugirieron que la DA no parecía ejercer ningún control en la evolución del kindling amigdalino. De manera similar, Albala y cols. (1986) reportaron que al lesionar la vía dopaminérgica nigroestriatal no provocaron ni facilitación ni inhibición en el desarrollo del kindling amigdalino en ratas adultas. Ellos sugirieron que esta vía específica no es necesaria para el desarrollo o inhibición de las crisis generalizadas.

Sin embargo, Csernansky y cols. (1988) hallaron un incremento significativo en la densidad de los receptores D_2 de la DA en el núcleo accumbens ipsilateral, al estimular eléctricamente la capa CA1 del hipocampo. Mientras que Suppes y cols. (1985) observaron in vitro, que la administración de DA en neuronas de la capa CA1 del hipocampo de cobayos producía hiperpolarización, así como un incremento de la conductividad, por tal motivo sugirieron que la DA parecía ejercer control en la disminución de las descargas epilépticas.

Noradrenalina (NA).

En 1980 McIntyre lesionó la región amígdala-piriforme con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) ocasionando un agotamiento de NA, lo cual provocó un acortamiento en la latencia de la primera crisis generalizada. Estos datos sugirieron que la disminución de NA en la amígdala no afectó la producción de las crisis locales, pero facilitó la propagación bilateral de las crisis motoras.

También hay evidencias experimentales que indican que el núcleo del locus coeruleus noradrenérgico ejerce una fuerte acción inhibitoria sobre el kindling. Las lesiones selectivas de las neuronas noradrenérgicas centrales inducidas por 6-OHDA, así como la transección de las vías de fibras ascendentes del locus coeruleus, provocaron una facilitación en el

kindling (McIntyre y Edson, 1981). Las lesiones del haz noradrenérgico dorsal facilitaron el kindling hipocampal y amigdalino. La facilitación más significativa se observó en las primeras fases del kindling. El contenido de noradrenalina cortical disminuyó aproximadamente 70% después de las lesiones en el haz noradrenérgico dorsal. Estos resultados parecen indicar que el sistema del haz noradrenérgico dorsal juega un papel inhibitorio en el desarrollo de las descargas y en las convulsiones conductuales del kindling hipocampal y amigdalino (Araki y cols., 1983). De manera similar, al inyectar la neurotoxina 6-OHDA dentro de las fibras noradrenérgicas dorsales del mesencéfalo se facilitó el kindling. Los animales lesionados requirieron menor número de estimulaciones para producir la primera crisis generalizada, comparada con respecto a los controles. Estas lesiones también provocaron una disminución en los niveles de NA (Corcoran, 1988). McNamara y cols. en 1987 hicieron una revisión acerca del papel que desempeña la NA en el kindling, encontrando que un agotamiento de la NA en el cerebro anterior facilita el desarrollo del kindling. Aunque los datos disponibles claramente indican que el sistema locus coeruleus actúa suprimiendo el desarrollo del kindling, parece que éste no tiene efecto sobre las crisis generalizadas en los animales previamente estimulados. Así, las lesiones inducidas por 6-OHDA de las proyecciones ascendentes del locus coeruleus, realizadas en animales que han alcanzado el estado final del kindling (crisis generalizadas) no parecen influir, ya sea en la intensidad o en la duración de las crisis. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que una inactivación de la transmisión noradrenergica, al nivel pre o postsináptico, pudiera ser de importancia para el fenómeno kindling (Kokaia y cols., 1989).

Serotonina (5-HT).

Araki y cols. (1983) observaron que al lesionar electrolíticamente los núcleos del rafe medial y mesencefálicodorsal (que constituyen las grandes fuentes de proyecciones serotoninérgicas ascendentes en el cerebro), se facilitaba el kindling amigdalino, pero no el de hipocampo. Un efecto similar fue observado por Lerner-Natoli en 1987, ella reportó que al destruir las terminales serotoninérgicas con 5,6-dihidroxytriptamina, inyectada localmente en el bulbo

olfatorio o en la amígdala, se daba una facilitación en el desarrollo del kindling. Sin embargo, la estimulación eléctrica en el área del núcleo del rafe medial retardó el desarrollo del kindling amigdalino (Kovacs y Zoll, 1974). La administración sistémica de un precursor de la serotonina, el 5-hidroxitriptofano, retardó y en algunos casos no tuvo efecto sobre la evolución del kindling amigdalino. En otro estudio, el kindling evocado por estimulación amigdalina se incrementó y en otros casos disminuyó por la paraclorofenilalanina, un inhibidor de la síntesis de serotonina (Munkenbeck y Schwark, 1982). La mayoría de los reportes disponibles parecen favorecer un papel inhibitorio de las neuronas serotoninérgicas durante el desarrollo del kindling. En los animales totalmente estimulados los resultados obtenidos después de las manipulaciones de la transmisión son contradictorios y por lo tanto no es claro hasta qué punto el sistema serotoninérgico influye, ya sea en la duración y/o en la intensidad de la actividad de las crisis.

Acetilcolina (ACh).

Varios estudios sugieren un posible mecanismo colinérgico que subyace al proceso del kindling en la amígdala. Vosu y Wise (1975) sugieren que las vías colinérgicas juegan un papel importante en la propagación subcortical de la actividad epiléptica. En 1985, Walker y cols. estudiaron los mecanismos colinérgicos que subyacen al fenómeno kindling al lesionar en el área preóptica lateral, en consideración a la hipótesis de que tales lesiones pudieran retardar el proceso del kindling. Los resultados no mostraron alteraciones en el proceso del kindling, a pesar de que hubo una disminución significativa de la acetilcolina en la amígdala. Lupica y Berman (1988) sugieren que la ACh no es crítica para el establecimiento del kindling en el bulbo olfatorio, pero que es importante para la propagación y generalización de la actividad epiléptica.

Marshall y cols. (1980) observaron que al seccionar el Pedúnculo Cerebeloso Superior (PCS) en gatos, la actividad de la acetilcolinesterasa disminuyó en los núcleos talámicos ventrolateral y talámico ventral anterior; mientras que Kusske y cols. (1973) observaron que al lesionar estos núcleos el número de crisis motoras disminuyó. Estos estudios permitieron

proponer que los núcleos talámicos antes mencionados incluyen axones del PCS, el cual, aunque no participa directamente en el kindling, si puede ejercer cierto control en la excitación tónica y motora, ya que se observó un retardo en el desarrollo del kindling amigdalino al seccionar el PCS en ratas, esta sección fue contralateral al sitio de estimulación, mientras que la sección ipsilateral del PCS provocó que la duración de las crisis motoras disminuyeran (Paz y cols. 1991).

Aminoácidos Excitatorios: Glutamato (Glu) y Aspartato (Asp).

Varios estudios han confirmado que las crisis pueden ser inducidas por medio de la inyección repetida de Glu y Asp en la amígdala. Las crisis muestran muchas características en común con el kindling eléctrico, como son las manifestaciones electroencefalográficas conductuales, así como el fenómeno de transferencia (Leach y col., 1985; Croucher y Bradford, 1989; Cain, 1989a).

En 1979, Olney observó que la administración sistémica de Glu provocó convulsiones en animales jóvenes y que la interrupción de las vías glutamatérgicas que llegan a la amígdala retardaron el tiempo requerido para establecer el kindling y que en algunos casos lo suprimen totalmente (Walker, 1982).

Acido Gamma aminobutírico (GABA).

La manipulación farmacológica de la neurotransmisión gabaérgica sináptica a diversos niveles, puede modificar el proceso del kindling así como la duración y severidad de las crisis; de tal manera que algunas drogas agonistas del GABA se han estudiado sobre el desarrollo del kindling, por ejemplo, la administración intraperitoneal de progabide (600 mg/kg) y de baclofeno (30 mg/kg) provocaron que tanto la duración de las posdescargas como la duración de las mioclonias de las extremidades anteriores disminuyeran en ratas previamente estimuladas en la amígdala y en el hipocampo (Sato y cols., 1990).

El gama-vinil GABA (G_V), un inhibidor de la GABA-transaminasa (GABA-T), la enzima que degrada al GABA, también ha sido estudiado en el desarrollo del kindling. Myslobodsky

y cols. (1979) observaron que la administración de GVG (800 mg/kg) y gama-acetilénico GABA (80 mg/kg; otro inhibidor de la GABA-T), provocaron que las crisis motoras disminuyeran en ratas que previamente habían sido estimuladas mediante el paradigma del kindling amigdalino. Posteriormente Löscher y cols. (1987) reportaron que la microinyección de GVG (10 µg/µl) dentro de la sustancia nigra en ratas estimuladas en la amígdala provocó que el desarrollo del kindling se retardara, y que tanto la duración de las posdescargas como la duración las crisis motoras no mostraron alteraciones.

El SKF 89976-A (N-[4,4-difenil-3-butenil]-ácido nipeótico) y el SKF 100330-A (N-[4,4-difenil-3-butenil]-guvacina, dos inhibidores específicos de la recaptura de GABA, provocaron que la latencia a la primera crisis generalizada se retardara, y que tanto la duración de las posdescargas como la duración de las crisis motoras disminuyeran en ratas hembras previamente estimuladas en la amígdala (Schwark y Löscher, 1985; Schwark y Haluska, 1987).

Las alteraciones específicas en la inhibición provocada por el GABA en el desarrollo del kindling también se han estudiado usando técnicas inmunocitoquímicas y bioquímicas. Los parámetros que comunmente se toman en cuenta son: la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo del GABA, el contenido de GABA y alteraciones en los receptores. De tal manera que Fukuda y cols. (1987) observaron que la inyección de GABA (100 µg/µl) dentro de la corteza somatomotora de ratas que habían sido estimuladas mediante el paradigma del kindling amigdalino provocó que las crisis motoras disminuyeran sin modificar las posdescargas límbicas. Este efecto se observó durante el tiempo en que se estuvo administrando el GABA (7 días).

Baldy-Moulinier y cols. (1985) reportaron que la recaptura del GABA disminuyó en el bulbo olfatorio y en el hipocampo de ratas previamente estimuladas en la amígdala.

En la tabla VII se presenta un resumen de los efectos que ejerce cada uno de los neurotransmisores involucrados con el kindling. Las diferencias que se observan dependen de las condiciones en que se llevó a cabo el estudio, las cuales se refieren en el texto.

Tabla VII. Influencia de la DA, NA, 5-HT, ACh, Glu, Asp y GABA sobre la evolución del kindling.

Parametro	Efecto	Referencia
<p>Dopamina (DA)</p> <p>Después de 14 crisis generalizadas</p> <p>La inyección de haloperidol y de apomorfina</p> <p>La lesión de la vía dopaminérgica nigroestriatal</p>	<p>no se observaron alteraciones en la concentración de DA</p> <p>no provocó ningún efecto</p> <p>no provocó ningún efecto</p>	<p>Stock y cols., 1983</p> <p>Albala y cols., 1986</p>
<p>Noradrenalina (NA)</p> <p>La lesión de la región amígdala-piriforme con 6-OHDA</p> <p>La lesión de las neuronas noradrenergicas con 6-OHDA, así como las vías ascendentes del locus coeruleus</p> <p>La lesión del haz noradrenérgico dorsal</p> <p>La inyección de 6-OHDA en las fibras noradrenérgicas dorsales</p>	<p>acortó la latencia a la 1ª CGTC</p> <p>facilitó el desarrollo del kindling</p> <p>facilitó el kindling</p> <p>facilitó el kindling</p>	<p>McIntyre, 1980</p> <p>McIntyre y Edson, 1981</p> <p>Araki y cols., 1983</p> <p>Corcoran, 1988</p>
<p>Serotonina (5-HT)</p> <p>La lesión electrofítica de los núcleos del rafe medial y mesencefálico dorsal</p> <p>La lesión del bulbo olfatorio o de la amígdala con DHT</p> <p>La estimulación eléctrica en el núcleo del rafe medial</p> <p>La administración de 5-HTF (precursor de la 5-HT)</p> <p>La administración de PCF (un inhibidor de la síntesis de 5-HT)</p>	<p>facilitó el desarrollo del kindling</p> <p>facilitó el desarrollo del kindling</p> <p>retardó el desarrollo del kindling</p> <p>retardó el desarrollo del kindling y en algunos casos no provocó ningún efecto</p> <p>facilitó el desarrollo del kindling y en otros casos lo retardó</p>	<p>Araki y cols., 1983</p> <p>Lerner-Natoli, 1987</p> <p>Kovacs y Zoll, 1974</p> <p>Munkenbeck y Schwark 1982</p>

Continuación de la tabla VII.

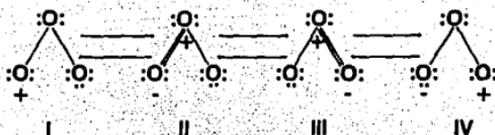
Parametro	Efecto	Referencia
<p>Acetilcolina (ACh)</p> <p>La lesión del área preóptica lateral La lesión del pedúnculo cerebeloso</p>	<p>no tuvo ningún efecto disminuye el número de crisis motoras</p>	<p>Walker y cols., 1985 Kusske y cols., 1973</p>
<p>Glutamato (Glu)</p> <p>La administración sistémica de Glu La interrupción de las vías glutamatérgicas que llegan a la amígdala</p>	<p>provocó convulsiones retardaron el tiempo requerido para establecer el kindling o en algunos casos lo suprimen totalmente</p>	<p>Olney, 1979 Walker, 1982</p>
<p>Acido gama-aminobutírico (GABA)</p> <p>La administración intraperitoneal de progabide y baclofeno (agonistas del GABA) La administración de GVG y GAG (inhibidores de la GABA-T) La inyección de GVG dentro de la sustancia nigra La administración de SKF 89976-A y de SKF 100330-A (inhibidores de la recaptura del GABA) La inyección de GABA dentro de la corteza somatomotora</p>	<p>provocó que la duración de las posdescargas y de las mioclonias disminuyeran provocó que las crisis motoras disminuyeran retardó el desarrollo del kindling y no tuvo efecto en la duración de las posdescargas y de las crisis motoras retardó la latencia a la 1ª CGTC y la duración de las posdescargas como la de las crisis motoras disminuyeron provocó que las crisis motoras disminuyeran sin modificar las posdescargas límbicas</p>	<p>Sato y cols., 1990 Myslobodsky y cols., 1979 Löscher y cols., 1987 Schwark y Löscher, 1985 Schwark y Haluska, 1987 Fukuda y cols., 1987</p>
<p>Todos los estudios se llevaron a cabo con ratas. Abreviaturas: CGTC = crisis generalizada tónico-clónica; GABA-T = GABA transaminasa; GAG = gama-acetileno GABA; GVG = gama-vinil GABA; DHT = 5,6-dihidroxytriptamina; 5-HTF = 5-hidroxitriptofano; 6-OHDA = 6-hidroxidopamina; PCP = paraclorofenilalanina.</p>		

OZONO.

La inhalación de contaminantes ambientales o industriales provoca diversas manifestaciones conductuales, tales como pérdida del apetito, fatiga, ataxia, parálisis, temblores y convulsiones, muchos de estos contaminantes actúan a nivel de SNC. Dentro de los contaminantes industriales se incluyen metales pesados como el mercurio, el plomo y el manganeso; solventes orgánicos tales como el tolueno, el benceno y el bisulfuro de carbono; pesticidas cuya composición incluyen organofosfatos, y entre los contaminantes ambientales se puede mencionar al monóxido de carbono y al O_3 (Weiss, 1983). El O_3 es considerado actualmente como el principal gas contaminante en el medio ambiente, se conoce que ejerce efectos tóxicos, principalmente a nivel de sistema respiratorio, aunque también puede inducir efectos a nivel extrapulmonar. Experimentalmente se ha observado que el O_3 provoca alteraciones en la conducta, en el sueño, en los componentes de los potenciales evocados visuales, en el contenido de algunos neurotransmisores, así como reacciones patológicas y alteraciones electrofisiológicas similares a la de la actividad epiléptica en algunas estructuras cerebrales tales como en el bulbo olfatorio y en el núcleo amigdalóide cortical (Bokina y cols., 1976). Este estudio es importante, ya que quizás es el único en su género y el primero en reportar actividad paroxística en estructuras límbicas, las cuales como se sabe están relacionadas con el desarrollo de epilepsias, por lo que se sugiere que el O_3 podría favorecer el desarrollo de crisis epilépticas.

1. GENERALIDADES.

El O_3 es una molécula que consiste de tres átomos de oxígeno arregladas en cuatro estructuras de resonancia: la primera y la cuarta, que son las que predominan, están caracterizadas por la presencia de un átomo terminal de oxígeno que posee solamente seis electrones, lo que da como resultado que las reacciones del O_3 sean electrofílicas, esto es, remueve o comparte electrones con otras moléculas o iones.



Por definición, entonces, el O_3 es un oxidante, ya que éste término caracteriza a un ión, un átomo o una molécula que es capaz de remover uno a más electrones de otro ión, átomo o molécula; proceso que se denomina oxidación. El O_3 es, de hecho, uno de los agentes oxidantes más reactivos de la naturaleza y un contaminante ubicuo del aire.

Entre las características fisicoquímicas del O_3 están: es un gas incoloro e irritante, en estado líquido es de color azul violáceo, de peso molecular de 48.0, con un punto de congelación de -192.7°C y un punto de ebullición de -111.9°C y solubilidad a 0°C de 0.494 ml/100 ml de agua (USEPA, 1986).

El O_3 puede presentarse tanto en la estratósfera como en la troposfera. En el primer caso, se encuentra localizado a 20 km de altura de la superficie terrestre, formando parte de la estratósfera, y desempeñando una importante y benéfica función, al absorber más del 90% de los rayos ultravioleta (Legorreta y Flores, 1992). El O_3 se genera en esta capa mediante la siguiente reacción:



Las potentes fuentes de energía como la eléctrica y la radiante de alto poder, presentes en este estrato atmosférico, pueden explicar la producción de grandes cantidades de O_3 . Sin embargo, en la troposfera (0 a 11,000 metros sobre el nivel del mar), el O_3 no se produce como en la estratósfera, debido a la poca cantidad de luz ultravioleta que logra pasar a través de la capa de O_3 . El O_3 troposférico se genera cuando la radiación ultravioleta (3000 a 4000 \AA) fotoliza al bióxido de nitrógeno (emitido principalmente por combustión de gasolina)

y forma monóxido de nitrógeno y oxígeno atómico. Este átomo reacciona con la molécula de oxígeno atmosférico y produce el O_3 . La presencia de hidrocarburos reactivos en la atmósfera induce una reacción más intensa que provoca que los niveles de O_3 se incrementen considerablemente (Bravo, 1991), además los procesos de desinfección y de blanqueado, las lámparas de luz ultravioleta y el equipo eléctrico de alto voltaje, así como la capa estratosférica pueden contribuir a la concentración de O_3 (Victorin, 1992). Normalmente, la descomposición del O_3 al oxígeno es muy lenta, pero su velocidad crece con rapidez al ascender la temperatura, o en presencia de un catalizador (Bravo, 1992).

En el caso de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México debido a su latitud y altura, la generación de O_3 se ve incrementada por la gran insolación que se presenta durante todo el año, y representa el problema de contaminación atmosférica más crítica.

2. ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE LOS EFECTOS TOXICOS DEL OZONO.

Debido a su gran reactividad, la acción tóxica del O_3 se observa primordialmente en el sistema respiratorio. Se ha observado que la exposición aguda a O_3 provoca pérdida de cilios y lesiones de las células tipo I en la región centroacinar, mientras que la exposición crónica induce engrosamiento de los bronquiolos, nodulos e hiperplasia en las células (Hiroshima, 1989).

Estos estudios parecen indicar que la magnitud del efecto tóxico provocado por el O_3 depende mucho del tiempo de exposición así como de la concentración administrada. Se dice que una sola exposición, o las exposiciones múltiples que ocurren durante uno o dos días, representa una exposición aguda, mientras que la exposición que ocurre durante días o meses representa una exposición crónica.

2.1 EFECTOS DEL OZONO SOBRE EL SNC.

Como ya se ha indicado, la acción tóxica del O₃ se observa principalmente en el sistema respiratorio, aunque experimentalmente se han observado efectos tóxicos en los aparatos cardiovascular y reproductor, en los sistemas endócrino y sanguíneo, así como efectos teratogénicos (Victorin, 1992; Freeman y cols., 1979) y alteraciones en las funciones integrativas del SNC, tales como sueño, potenciales evocados y alteraciones en el contenido de neurotransmisores.

Arito y cols. en 1990 indicaron que la exposición de 0.1 y 0.2 ppm de O₃ no indujo cambios significativos en la cantidad polisomnográfica de Vigilia (V), Sueño de Ondas Lentas (SOL) y Sueño Paradójico (SP) en 12 horas de registro electroencefalográfico diario durante 5 días en ratas. Sin embargo, a concentraciones más altas (0.5 y 1 ppm) la V y el SP disminuyeron, mientras que la latencia del SOL se vio aumentada (Arito y cols, 1992).

Simultáneamente, Paz y Bazan (1992) reportaron que gatos expuestos a 0.4, 0.8 y 1.2 ppm de O₃ durante 24 horas, mostraron una disminución significativa en el tiempo total y en el número de períodos del SP, así como un aumento en la duración total del SOL. En este estudio ellos también observaron que el SP se afectó desde las primeras 8 horas de exposición a 0.4 ppm de O₃ y que el SOL se alteró después de 8 horas de exposición.

Haro y Paz (1993) también reportaron alteraciones en las fases del sueño y una inversión del ciclo luz-oscuridad, en ratas neonatas cuyas madres estuvieron expuestas a 1 ppm de O₃ durante la preñez. Los registros polisomnográficos que se hicieron a los 30, 60 y 90 días, mostraron que tanto en el período de luz como en el de oscuridad, la duración y el número de períodos de SP se vio significativamente reducido, mientras que la duración de la V en la fase de luz se incrementó y en la fase de oscuridad disminuyó, el SOL se vio reducido en la fase de luz, mientras que en el periodo de oscuridad se incrementó.

Huitrón-Reséndiz y cols. (1994) observaron que en ratas expuestas a 1.5 ppm de O₃ durante 24 horas, la duración de la V y del SP disminuyeron significativamente, mientras que el SOL se incrementó, estas alteraciones se relacionaron con el incremento significativo

de 5-HT y su metabolito, el 5-HIAA observado en el bulbo, en el puente y en el mesencéfalo, mientras que en el hipotálamo estas sustancias se encontraron disminuidas.

El efecto del O_3 sobre el SNC también se ha estudiado a nivel de la vía visual. Uno de los primeros trabajos que toma en cuenta las alteraciones provocadas por este gas en los potenciales evocados visuales es Xintaras y cols. En 1966 ellos reportaron que la exposición de 0.5 a 1 ppm de O_3 durante 1 hora retardó la respuesta inducida por la estimulación fótica en la Corteza Visual (CV) y en el colículo superior de la rata, así como una disminución en la amplitud y un incremento en la latencia de los potenciales evocados visuales.

Posteriormente Bokina y cols. (1972) reportaron que la exposición crónica (1.5 meses) a 0.02 ppm de O_3 provocó alteraciones en los componentes de los potenciales evocados visuales de la CV en conejos. Estas alteraciones se manifestaron por un retardo en la respuesta inducida por la estimulación fótica, así como una disminución en la duración y en la amplitud del componente negativo.

Recientemente Custodio-Ramírez y cols. (1994) reportaron que en ratas expuestas a 1.5 y 3 ppm de O_3 durante 4 horas, la latencia de los componentes N1 y P2 se incrementó en el cuerpo geniculado, mientras que en la CV solamente se incrementó la latencia para el componente N1. En cuanto a la amplitud, no se observaron cambios significativos.

Uno de los primeros estudios realizados para evaluar el efecto del O_3 sobre el metabolismo y contenido de neurotransmisores cerebrales, fue el realizado por Skillen y cols. en 1961. ellos reportaron que el contenido de 5-HT disminuyó significativamente en ratas expuestas a 6 ppm de O_3 durante 4 horas.

Posteriormente Trams y cols. (1972) reportaron que hubo cambios en los niveles de las enzimas monoamino oxidasa y catecol-o-metiltransferasa en la corteza parietal de perros expuestos a 1 ppm de O_3 .

Bokina y cols. realizaron una investigación en 1972. en la cual estudiaron algunos mecanismos de acción de contaminantes atmosféricos: acetona, benceno, amonio, formaldehído y O_3 sobre el SNC. Para la evaluación de los efectos provocados por estos contaminantes ellos registraron electroencefalográficamente varias estructuras cerebrales en

conejos. Los resultados indicaron que las estructuras que fueron más sensibles y que respondieron antes que otras a la influencia de los agentes tóxicos fueron el núcleo amigdalóide cortical (NAC) y el bulbo olfatorio (BO). Asimismo se observó que cortos periodos (10 seg) de exposición a estos contaminantes provocaron dos tipos de reacciones, las cuales dependieron también de la concentración usada: una reacción inespecífica de orientación y exploración y una reacción específica. La primera se caracterizó por la aparición de trenes de actividad en la neocorteza, así como respiración agitada. La reacción específica se caracterizó por depresión de la actividad en el NAC y el BO. Estas alteraciones fueron transitorias, volviendo a su estado funcional inicial, a los pocos segundos de concluida la exposición. En este mismo estudio se evaluó el efecto que provocó la exposición continua a estos contaminantes, de tal manera que la exposición inicial a concentraciones de 2 a 3 ppm de O₃, seguida de un período de 0.01 ppm provocó actividad paroxística en el NAC y el BO. Este tipo de actividad se consideró como un signo del efecto adverso provocado por el O₃ sobre el SNC.

2.2 EFECTOS DEL OZONO SOBRE LA CONDUCTA.

Algunos de los efectos adversos del O₃ se manifiestan conductualmente, en el humano son frecuentes los reportes de dolor de cabeza, fatiga y letargia (Hackney y cols., 1975; Lategola y cols., 1980); en algunos casos se produce una depresión no específica de algunas funciones, la cual se ve reflejada por una disminución en la capacidad para realizar ciertas tareas (Weiss, 1983). Aunque éstos y otros síntomas conductuales no pueden ser medidos directamente en los animales de experimentación, los métodos de evaluación conductual pueden ser modelos útiles para cuantificar los efectos tóxicos provocados por el O₃.

Weiss y cols. (1981) evaluaron el efecto del O₃ sobre la conducta operante de la rata. Previamente entrenaron a dos grupos de ratas a presionar una barra para la obtención de comida de acuerdo a un programa de reforzamiento de intervalo fijo cada 5 minutos. Posteriormente fueron expuestas a un rango de concentración de O₃ de entre 0.5 y 2 ppm

durante 6 horas. Los resultados indicaron que la conducta operante disminuyó de manera proporcional a la dosis administrada, siendo más significativa a 1.4 y 2.0 ppm.

Tepper y cols. (1982, 1985) condicionaron a ratas y ratones a vivir en pequeñas cajas fijas a ruedas de actividad. Durante el período de oscuridad los animales fueron expuestos durante 6 horas a un rango de 0.12 a 0.5 ppm de O_3 y se les registró su actividad motora en la rueda de actividad. Los resultados mostraron que en ambas especies disminuyó significativamente la actividad motora.

Posteriormente Tepper y Weiss (1986) reportaron una disminución significativa en la actividad motora y en la conducta operante de ratas expuestas a un rango de 0.12 a 1.0 ppm de O_3 .

En otra serie de estudios se ha reportado conducta de escape en ratones expuestos a 0.5 ppm de O_3 (Tepper y Wood, 1985).

Umezu y cols. en 1993 reportaron que las conductas de comer y beber, así como el peso corporal disminuyó en ratas expuestas a 0.2, 0.4 y 0.8 ppm de O_3 . Esta disminución alcanzó su máximo al segundo día de la exposición, sin embargo, estas alteraciones fueron transitorias, recuperándose durante la exposición continua al O_3 . La recuperación dependió de la concentración de O_3 .

3. MECANISMO DE ACCION TOXICA DEL OZONO.

Hasta hace poco se consideraba que el O_3 , al estar en contacto con el sistema respiratorio reaccionaba inmediatamente y de esta forma no se absorbía, o no era transportado a otros sistemas (USEPA, 1986). Sin embargo, aunque se sabe que la inhalación de O_3 principalmente afecta a este sistema, en especial, los bronquiolos y los alveolos pulmonares (Victorin, 1992), hay estudios que sugieren que el O_3 al interactuar con los fluidos de este sistema provoca daño directo, y además puede formar productos de reacción (USEPA, 1986), de tal manera que se sabe ya, que el O_3 en solución acuosa se descompone en peróxido de hidrógeno, óxidos y radicales hidróxilo (Victorin, 1992). Se ha propuesto que estos productos de reacción, conocidos como radicales libres pueden oxidar a los grupos

reactivos de proteínas y lípidos, dañando las membranas celulares, y provocar efectos nocivos sobre las actividades bioquímicas y fisiológicas, las cuales pueden contribuir al desarrollo de una respuesta patológica (Vega, 1992).

Aún así, en la actualidad no se conoce el mecanismo por medio del cual el O_3 provoca efectos extrapulmonares, algunos modelos matemáticos de dosimetría indican que muy poco O_3 circula y puede ser absorbido por la sangre (USEPA, 1986; Victorin, 1992); o que los radicales libres puedan ser transportados por este medio. De cualquier modo, se han identificado cambios morfológicos y bioquímicos en los eritrocitos, así como en la actividad enzimática (Victorin, 1992; Freeman y cols., 1979). Es importante mencionar estos estudios ya que se ha observado que el radical superóxido en presencia de iones de hierro (presentes en los eritrocitos), produce la liberación de radicales hidróxilo, los cuales pueden ser dañinos debido a su alta reactividad, mientras que los radicales superóxido pueden también ser dañinos debido a que ellos pueden difundirse desde el sitio de formación a otros lugares (Halliwell y Gutteridge, 1984), y de esta manera muy posiblemente lleguen al SNC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como lo reportan los antecedentes la etiología de las epilepsias es muy diversa, contribuyendo varios factores, uno de ellos es la intoxicación por diversas sustancias. Se ha demostrado que la inhalación y exposición a sustancias tóxicas tales como el benceno, el tolueno, el Pb y pesticidas pueden contribuir al desarrollo de crisis epilépticas tanto en humanos como en diferentes especies de animales (Dreifuss, 1975; Sutherland y cols, 1982).

También se ha reportado que tanto la amígdala como el bulbo olfatorio son estructuras anatómicamente relacionadas y muy susceptibles a los estímulos externos. Particularmente la estimulación eléctrica en la amígdala provoca respuestas motoras, viscerales y endocrinas. La respuesta motora que se obtiene consiste en rotación del tronco, movimientos clónicos rítmicos, chupeteo, masticación y deglución (López, 1990); mientras que los estímulos subumbrales puede provocar en ésta actividad paroxística (Goddard, 1969), éste tipo de actividad también se ha obtenido con estimulación colinérgica (Grossman, 1963), con lesiones irritativas producidas por la aplicación de crema de alúmina en la amígdala de gatos (Gastaut y cols., 1953), y por la exposición a O₃ en conejos (Bokina y cols., 1972).

Por otra parte, se ha mencionado también que los efectos producidos por las diversas sustancias tóxicas dependen mucho de la concentración y el tiempo de exposición.

De tal manera que nuestro interés fue el de saber de qué manera la actividad epiléptica se altera en ratas expuestas a 1 ppm de O₃ durante una y tres horas.

Es importante mencionar en este punto, que este problema de trabajo surgió como parte de una línea de investigación que se está llevando a cabo en el laboratorio de Epilepsia Experimental, en la cual se está evaluando los efectos tóxicos del O₃ sobre el SNC.

El criterio que se tomó en cuenta para evaluar los efectos de 1 ppm de O₃ fue con base en la concentración más alta que se ha llegado a registrar en la Ciudad de México, y que es de 0.49 ppm de O₃; el tiempo de exposición fue con base en el límite máximo permisible de exposición al O₃ que es de una hora, y de nuestro interés por evaluar durante más tiempo, ya que que no se conoce que efectos se puedan presentar en el SNC a largo plazo por exposiciones superiores a una hora.

La exposición al O₃ fue de manera crónica: media, una y tres horas por día durante aproximadamente 18 a 30 días continuos.

HIPOTESIS.

Por lo tanto, considerando que la amígdala es una estructura bastante susceptible a la estimulación eléctrica, así como a diversas sustancias tóxicas las cuales son capaces de provocar actividad paroxística en ésta y de contribuir al desarrollo de crisis epilépticas, se sugiere que el ozono como un agente tóxico favorezca la evolución de un modelo experimental de epilepsia, como lo es el kindling amigdalino, y que las alteraciones que se observen estarán en función del tiempo de exposición a dicho gas.

Con el propósito de probar las relaciones anteriores se establecieron los siguientes objetivos:

OBJETIVOS.

Estudiar el efecto del ozono sobre el sistema nervioso central a través del registro electroencefalográfico.

Evaluar el efecto del ozono sobre el desarrollo electrográfico y conductual del kindling amigdalino en ratas.

Evaluar los cambios electrográficos y conductuales dependientes del tiempo de exposición al ozono.

MATERIAL Y METODO.

1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Se consideraron las siguientes variables:

Variables independientes:

Tiempo de exposición a 1 ppm de ozono

Control (una hora sin ozono)

Media hora

Una hora

Tres horas

Variables dependientes:

Duración de la posdescarga (seg).

Latencia a la 1ª crisis generalizada (días).

Duración de la crisis generalizada (seg).

Latencia para cada uno de los estados conductuales

2. SUJETOS.

Para este estudio se utilizaron 66 ratas macho de la cepa Wistar con un peso promedio de 250 a 300 gr. Se mantuvieron en cajas estándar de bioterio (26 x 36 x 16 cm) con comida y agua ad libitum, con un período de luz-oscuridad de 12:12 y bajo condiciones ambientales libres de contaminantes.

3. EQUIPO.

Para las cirugías se utilizó un aparato estereotáxico David Köpf para ratas, electrodos bipolares de acero inoxidable, material quirúrgico y farmacéutico convencional.

Para los registros electrofisiológicos se utilizó una caja de acrílico translúcida dividida en tres compartimientos (80 x 34 x 38 cm), un estimulador Grass S88 y un polígrafo Grass 78D.

Un generador de ozono Triozon P15 y un detector fotométrico de luz UV Dasibi 1008-PC también fueron utilizados.

4. CIRUGIAS.

La implantación de los electrodos se llevó a cabo de la siguiente manera: cada una de las ratas fue anestesiada con ketamina (100 mg/kg ip), se le rasuró la cabeza y se colocó en el aparato estereotáxico, se hizo una incisión anteroposterior exponiendo las cisuras craneanas y se procedió a implantar los electrodos en el núcleo amigdaloides basolateral izquierdo de acuerdo a las siguientes coordenadas estereotáxicas: anterior 6.2 mm, lateral 5.0 mm y altura 1.5 mm según el atlas de Paxinos y Watson (1982), con relación a la línea interaural y en la corteza sensitivo motora derecha, así como un tornillo de acero inoxidable (tierra). Los electrodos se soldaron a miniconectores y se fijaron al cráneo con cemento acrílico, se suturó la piel de la rata y posteriormente se trasladó al bioterio para su recuperación, la cual consistió de 10 días.

5. REGISTRO ELECTROFISIOLOGICO.

El registro electroencefalográfico se realizó de la siguiente manera: el miniconector de la rata se unió mediante cables flexibles al polígrafo y mediante un interruptor al estimulador. Las condiciones del polígrafo utilizadas fueron 50 $\mu\text{V}/\text{mm}$ de amplificación, un ancho de banda de los filtros de 1 a 300 Hz y una velocidad del papel de 10 mm/seg. Para el estimulador fueron 10 V, con pulsos cuadrados de 1 msec a 60 Hz (figura 1).

6. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

Después del período de recuperación (10 días), las ratas del grupo control (n=35) se introdujeron a la cámara de registro, la cual fue cerrada herméticamente. Mediante una entrada adicional de la cámara se administró aire filtrado (1.7 litros por minuto, lpm). Bajo estas condiciones se expuso a las ratas durante una hora, después de este tiempo se tomó un registro basal de 2 minutos e inmediatamente se procedió a estimular a la amígdala durante 1 segundo, al momento de la posdescarga se evaluó la conducta de la rata (tabla V) y después de concluida la posdescarga se registró 4 minutos más. Concluido el registro las ratas se sacaron de la cámara y se regresaron al bioterio. La estimulación fue diariamente

hasta la obtención de la primera crisis generalizada. En los días subsiguientes, se siguió este mismo procedimiento hasta obtener 10 crisis generalizadas tónico-clónicas. Para los grupos experimentales se siguió el mismo procedimiento anterior, con la variante de que además de los 1.7 lpm de aire filtrado, se les administró 1 ppm de ozono. El tiempo de exposición para cada uno de los grupos fue diferente: media hora (n=8), una hora (n=15) y 3 horas por día (n=8) (figura 1). Una vez transcurrido el tiempo indicado de exposición al O₃ en cada grupo experimental y concluido el registro electrofisiológico, las ratas se sacaron de las cámaras y se regresaron al bioterio, en donde se mantuvieron en condiciones ambientales libres de contaminantes. El registro electrofisiológico se tomó inmediatamente después del tiempo de exposición al O₃. Este procedimiento se realizó día con día hasta obtener 10 crisis generalizadas tónico-clónicas.

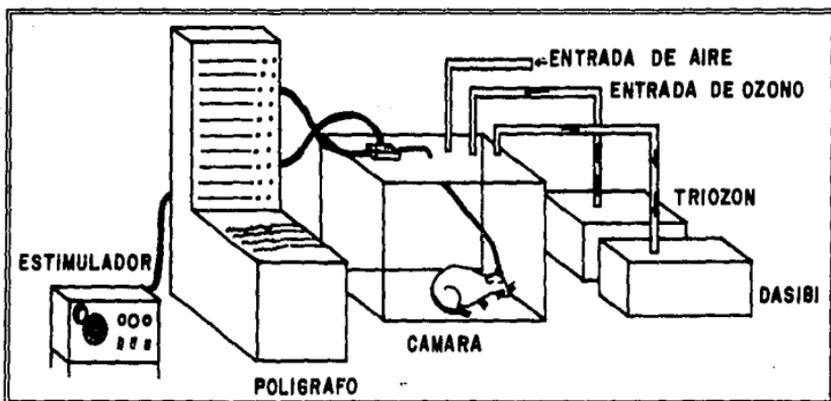


Figura 1. Condiciones en que se llevó a cabo el registro electroencefalográfico

7. ANALISIS ESTADISTICO.

De los registros obtenidos se cuantificó la duración de la posdescarga inducida por la estimulación amigdalina, la latencia de aparición de la primera crisis tónico-clónica generalizada, la duración de la crisis generalizada, así como la evolución de los estados conductuales (figura 2).

Una posdescarga se definió como la aparición de espigas epilépticas rítmicas de alta amplitud y frecuencia variable, que tuvieran una duración mayor a la del estímulo aplicado y cuya duración se expresó en segundos. La latencia para la aparición de la primera crisis generalizada consistió en el número de estimulaciones requeridas para producir los primeros signos del estado 5 según la clasificación de Racine (tabla V). Para la duración de las crisis se tomó en cuenta la correlación entre el tiempo que duró la posdescarga y la terminación de los signos conductuales del estado 5, según la clasificación de Racine (tabla V).

Para la duración de las posdescargas se utilizó un Análisis de Varianza (ANDEVA) para un diseño de parcelas divididas de dos factores (grupos, días), y para establecer la comparación entre los diferentes grupos, se empleó la prueba de Tuckey, este mismo análisis se aplicó para la duración de las crisis generalizadas. Para la latencia de la primera crisis generalizada y para cada uno de los estados conductuales se aplicó un ANDEVA y para establecer las diferencias entre los grupos experimentales se aplicó la prueba de Tuckey. El nivel de significancia utilizado fue de $p < 0.05$.

8. ANALISIS HISTOLOGICO.

Después de concluidos los registros electroencefalográficos, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg ip) y perfundidas vía el ventrículo izquierdo del corazón con una solución isotónica, seguida de formalina en buffer al 10%. Los cerebros fueron removidos y guardados en formalina al 10% durante 30 días.

Se aplicaron las técnicas de Kluver-Barrera y la de Hematoxilina-Eosina para confirmar la posición de los electrodos.

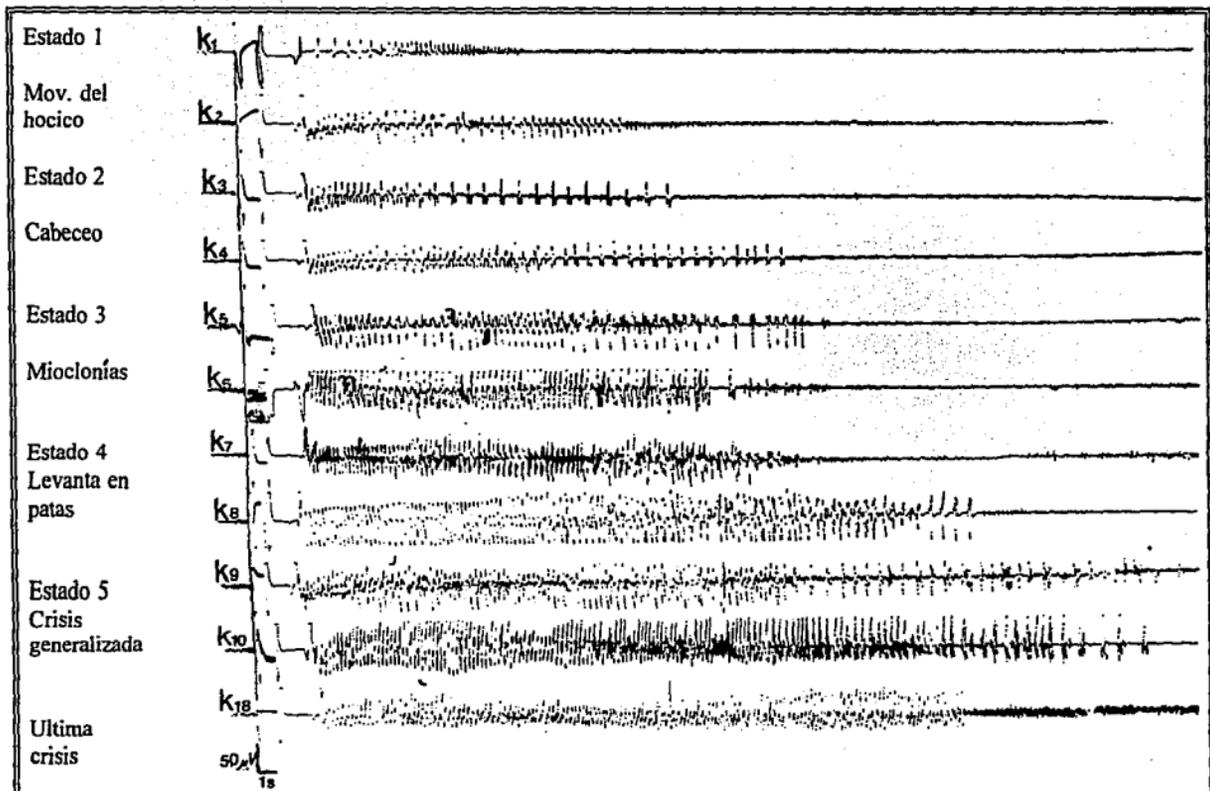


Figura 2. Registro de las posdescargas inducidas por la estimulación eléctrica repetitiva cada 24 horas en la amígdala basolateral izquierda de una rata. Los números precedidos de la k significan la cantidad de estímulos aplicados. Obsérvese el aumento progresivo de la duración de la posdescarga y la aparición de la primera crisis generalizada al aplicar el estímulo 9, asimismo se indica la aparición de cada uno de los estados conductuales.

RESULTADOS

1. ESTADISTICOS.

En relación a las posdescargas, se puede observar en la figura 3 que la duración de éstas se incrementó gradualmente, en el grupo de una hora de exposición la secuencia de estimulación se interrumpió en el día 7, ya que a partir del día 8 se le consideró como crisis generalizada, por tal motivo para el análisis estadístico se tomó en cuenta únicamente la duración de las primeras 7 posdescargas en cada uno de los grupos. En los grupos control, media y tres horas de exposición la secuencia de estimulación se continuó hasta los 13, 10 y 16 días respectivamente.

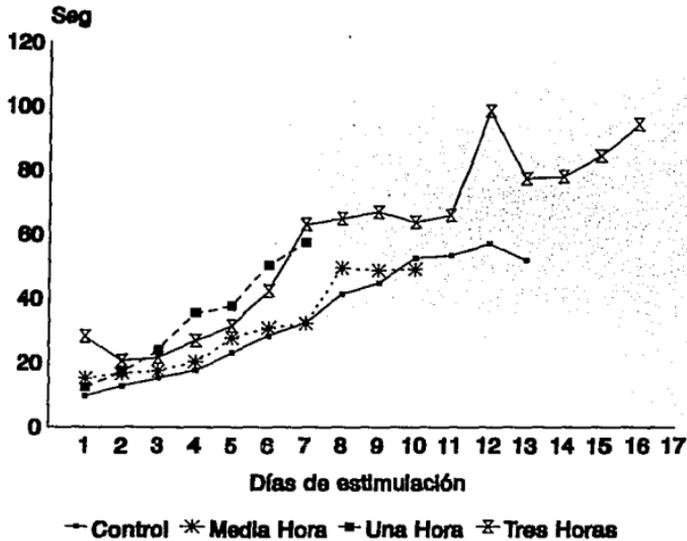


Figura 3. Duración promedio de las posdescargas en función del día de estimulación. Se observa que la tendencia en los grupos de una y tres horas de exposición es a incrementarse y a separarse de los grupos control y media hora, en estos dos últimos la tendencia es muy parecida.

El incremento en la duración de la posdescarga es un fenómeno natural que ocurre durante la estimulación eléctrica del kindling y que ocurre previamente al establecimiento de la crisis generalizada (figuras 2 y 3), pero, independientemente de esta condición natural, es importante resaltar que los grupos expuestos durante una y tres horas al O₂ mostraron un aumento significativo ($F(3,56)=121.63, p<0.001$) con respecto al control, mas no así entre ellos mismos; en la duración de la posdescarga en el grupo de media hora de exposición no hubo diferencias con respecto a la del grupo control, ni con los grupos de una y tres horas de exposición (figura 4).

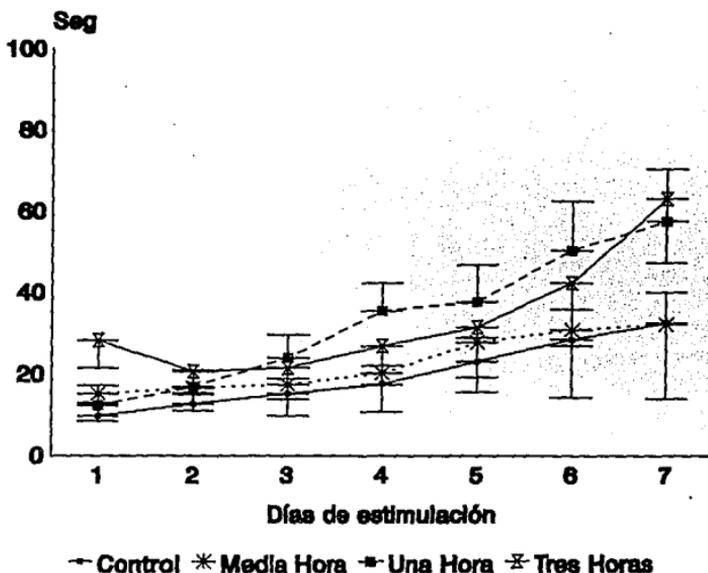


Figura 4. Duración de las posdescargas en función del día de estimulación para presentar la primera crisis generalizada. Las líneas verticales representan el error estándar.

La interacción grupo-día de estimulación también fue significativa ($F(18,336)=1.78$, $p<0.03$) y para hacer sencillo el análisis de comparación se procedió a graficar cada uno de los grupos expuestos a O_3 con respecto al control, así que en la figura 5 se observa que en los grupos control y media hora de exposición, la duración de la posdescarga en cada uno de los días de estimulación es muy parecida no hallándose diferencias significativas.

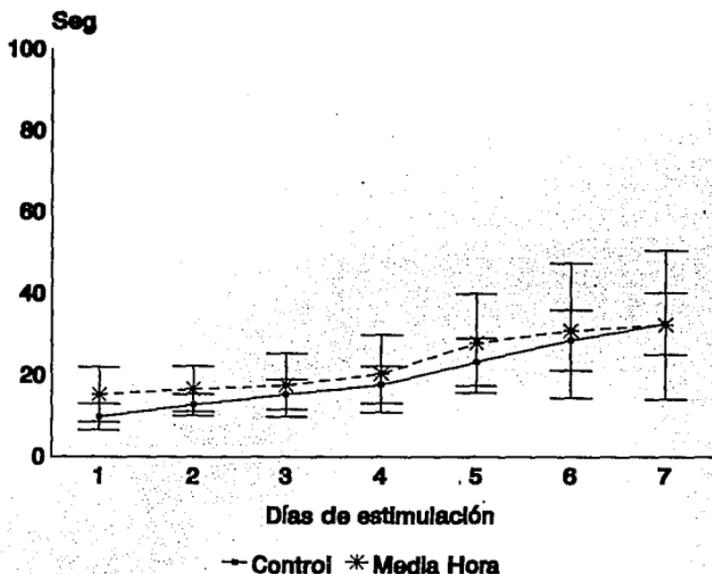


Figura 5. Comparación de la duración de la posdescarga entre el grupo control y media hora de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar.

En la figura 6 se puede observar la comparación entre los grupos control y una hora de exposición, hasta el segundo día la duración de la posdescarga fue igual en ambos grupos, pero a partir del día 3 el grupo de una hora de exposición mostró un aumento, siendo significativo en los días 4, 6 y 7 (Tukey, $p < 0.05$).

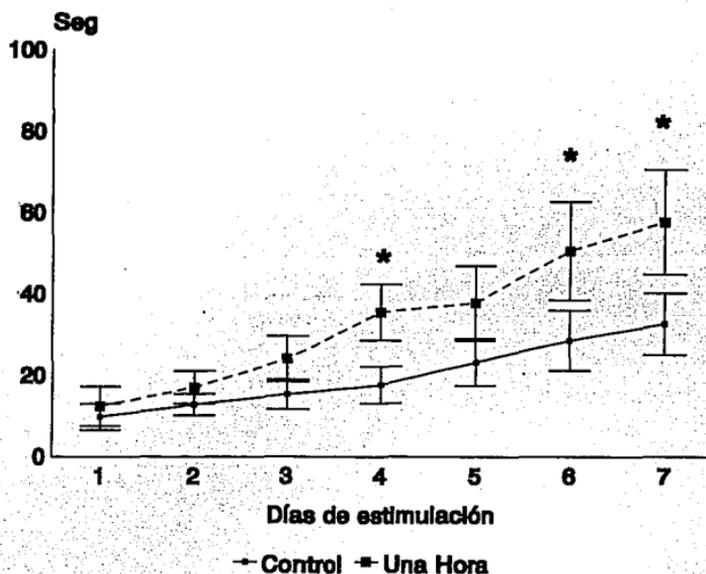


Figura 6. Comparación de la duración de la posdescarga entre el grupo control y una hora de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar. * $p < 0.05$.

La comparación entre el grupo control y el de tres horas de exposición se muestra en la figura 7, presentándose diferencias significativas en el día 1 y en el día 7 (Tukey, $p < 0.05$), en este último día es clara la separación entre uno y otro grupo, y si se observa de nuevo la figura 3, se ve que este aumento persiste en las subsecuentes estimulaciones.

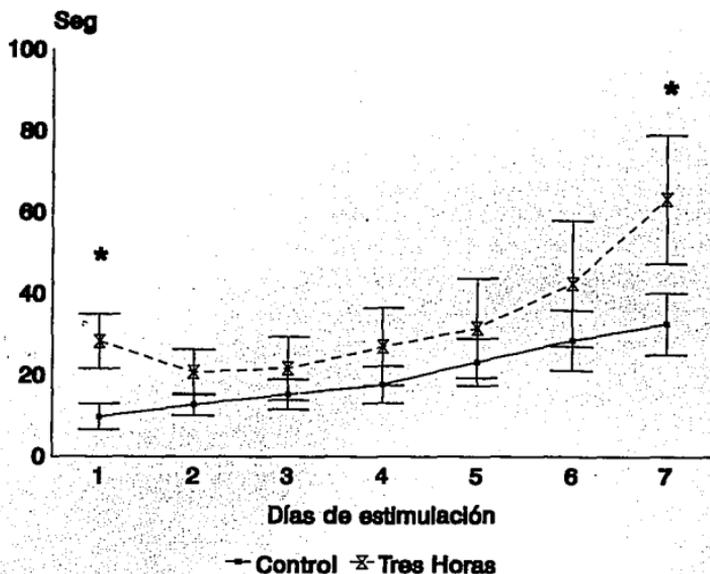


Figura 7. Comparación de la duración de la posdescarga entre el grupo control y el de tres horas de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar. * $p < 0.05$.

La comparación entre los mismos grupos no indicaron diferencias significativas, en la tabla VIII se encuentra un resumen de las comparaciones realizadas.

Tabla VIII. Comparación por grupos de cada uno de los parametros cuantificados.			
Comparacion de los Grupos	Tukey $p < 0.05$		
	Latencia	Duración de la Posdescarga	Duración de la Crisis Generalizada
CONTROL-MEDIA	NS	NS	NS
CONTROL-UNA	*	*	NS
CONTROL-TRES	*	*	NS
UNA-MEDIA	NS	NS	NS
UNA-TRES	*	NS	NS
MEDIA-TRES	*	NS	NS

NS no significativo
* significativo

Para presentar la primera crisis generalizada cada uno de los grupos requirió diferente número de días de estimulación ($F(3,61) = 19.89, p < 0.001$), el grupo de media hora de exposición requirió en promedio de 11 días de estimulación, en tanto que en el grupo de una hora de exposición el número (8 días) fue significativamente menor (Tukey, $p < 0.01$), en comparación al grupo control y al de tres horas de exposición, mientras que el grupo de ratas expuestas a 3 horas de O_2 requirió de 14 días de estimulación, los cuales fueron significativamente mayor en comparación a los grupos control (Tukey, $p < 0.05$), media y una hora de exposición (Tukey, $p < 0.01$). En la tabla IX se encuentra resumida esta información y en la figura 8 se representa de manera gráfica estas diferencias, resaltando los grupos de una hora y de tres horas de exposición a O_2 , que son los grupos en los que se requirieron menor y mayor número de estimulaciones respectivamente para observar la primera crisis generalizada.

Tabla IX. Latencia de la primera crisis generalizada en cada uno de los grupos experimentales.

Grupo	X \pm ee (días)	Rango (días)	¹ ANDEVA	² Tukey
Control (n=35)	13.91 \pm 0.24	12 - 18	p < 0.001	NS
Media hora (n=8)	11.50 \pm 4.20	5 - 16		
Una hora (n=15)	8.66 \pm 1.79	5 - 11		
Tres horas (n=8)	17.50 \pm 6.39	9 - 28		

¹ ANDEVA para la latencia de los 4 grupos.

² Comparación con respecto al control y

^a con respecto a tres horas

^b con respecto a media y una hora.

NS no significativo

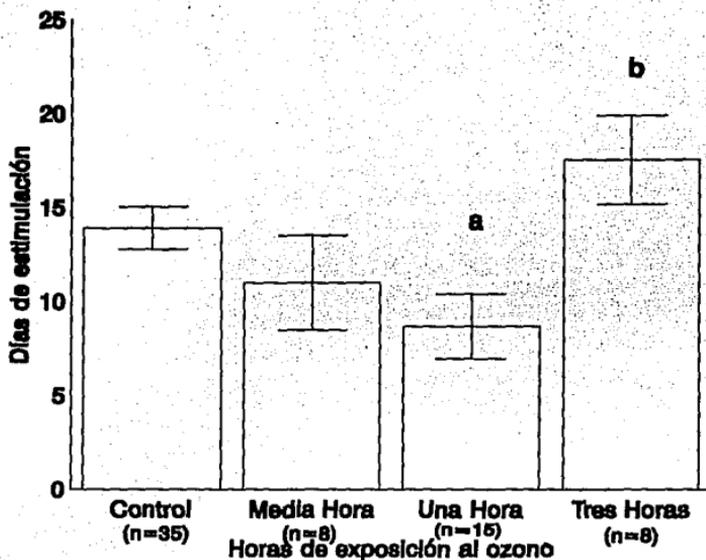


Figura 8. Latencia de la primera crisis generalizada. Cada barra indica la media y las líneas verticales 2 errores estándar. ^aSignificativo con respecto al control y a tres horas de exposición ($p < 0.01$). ^bSignificativo con respecto al control ($p < 0.05$), a media y a una hora de exposición ($p < 0.01$).

En relación a la duración de las crisis generalizadas, en la figura 9 se representa de manera gráfica el análisis realizado entre los 4 grupos de experimentación y en la tabla VIII los resultados del análisis estadístico.

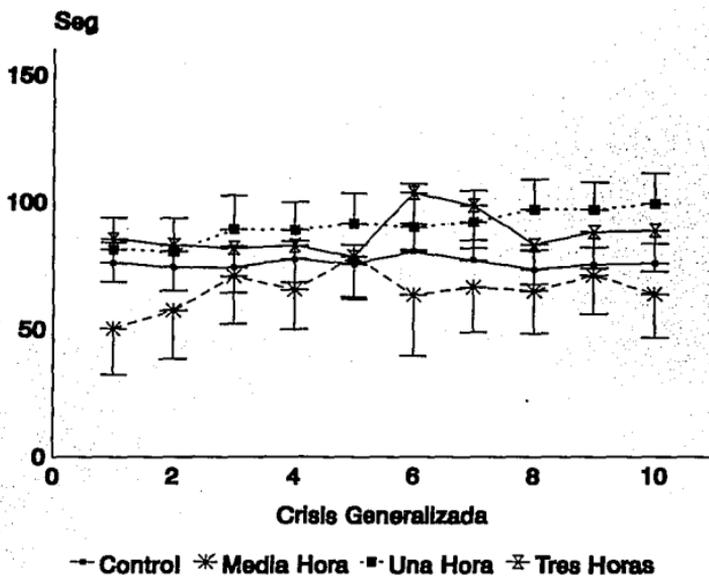


Figura 9. Duración en segundos de las crisis generalizadas. Las líneas verticales representan el error estándar.

Las crisis generalizadas fueron de menor duración en el grupo de media hora de exposición en comparación al grupo control, aunque esta diferencia no fue significativa (figura 10).

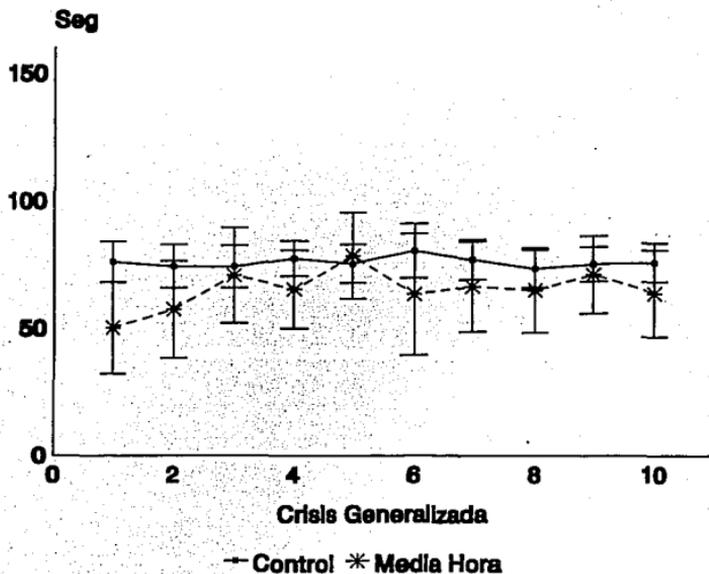


Figura 10. Comparación de la duración de la crisis generalizada entre el grupo control y el de media hora de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar.

En relación al grupo de una hora de exposición las crisis generalizadas fueron de mayor duración con respecto al grupo control, aunque se observa en la figura 11 que las 3 últimas crisis se separan del grupo control, estadísticamente no fue significativo este incremento.

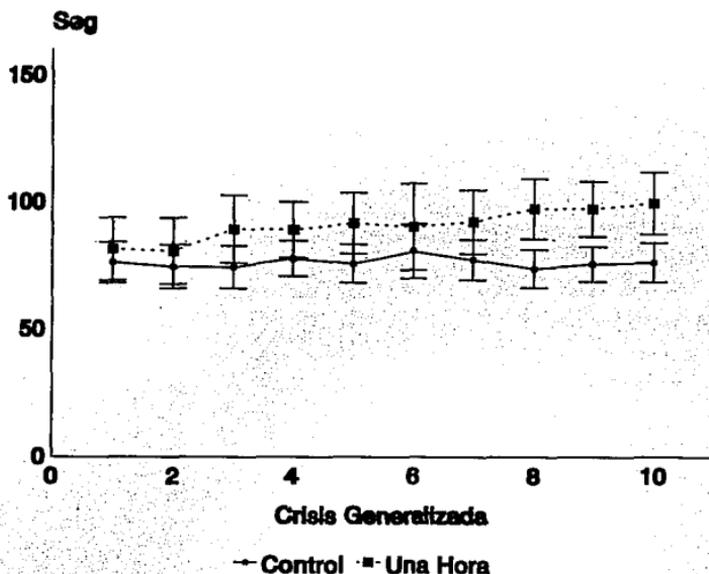


Figura 11. Comparación de la duración de la crisis generalizada entre el grupo control y el de una hora de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar.

En el grupo de tres horas de exposición las crisis generalizadas fueron de mayor duración en comparación al grupo control, aunque este aumento no fue significativo.

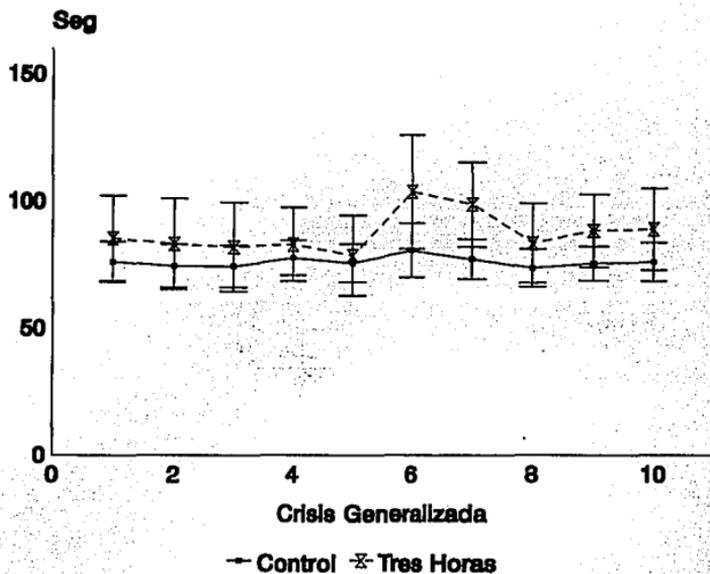


Figura 12. Comparación de la duración de la crisis generalizada entre el grupo control y el de tres horas de exposición. Las líneas verticales representan 2 errores estándar.

En cuanto a cada uno de los estados conductuales, en la figura 13 se observa que para alcanzar el estado 2 el grupo de media hora de exposición requirió mayor número de estimulaciones (4 días) en comparación a los grupos control, una y tres horas de exposición, mientras que en los grupos de una y de tres horas el número de estimulaciones (3 días) fue igual al requerido por el grupo control, estas diferencias no fueron significativas, lo cual nos indica que todos parten de un punto en común. Para el estado 3 en los grupos de una y tres horas de exposición se requirieron menor número de estimulaciones (4 días) en relación al grupo control (6 días), aunque estadísticamente estas diferencias no fueron significativas, conductualmente las ratas del grupo de media hora de exposición no mostraron este estado (salvo en dos animales). Para manifestar el estado 4 se requirieron menor número de estimulaciones (7 días) en el grupo de media hora de exposición en comparación a los grupos control (10 días) y tres horas de exposición (9 días), mientras que con respecto al grupo de una hora el número de estimulaciones fue mayor, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas; en el grupo de una hora de exposición el número de estimulaciones (4 días) fue significativamente menor (Tukey, $p < 0.001$) en relación a los grupos control y tres horas de exposición, mientras que en el grupo de tres horas el número de estimulaciones (9 días) fue significativamente mayor (Tukey, $p < 0.001$) en comparación al grupo de una hora; con respecto a los grupos control y media hora no hubieron diferencias significativas. El estado 5 corresponde a la observación de la primera crisis generalizada, la cual previamente se ha descrito. En general, en el grupo de una hora de exposición siempre predominó la tendencia de requerirse menor número de días de estimulación para manifestar cada uno de los estados conductuales.

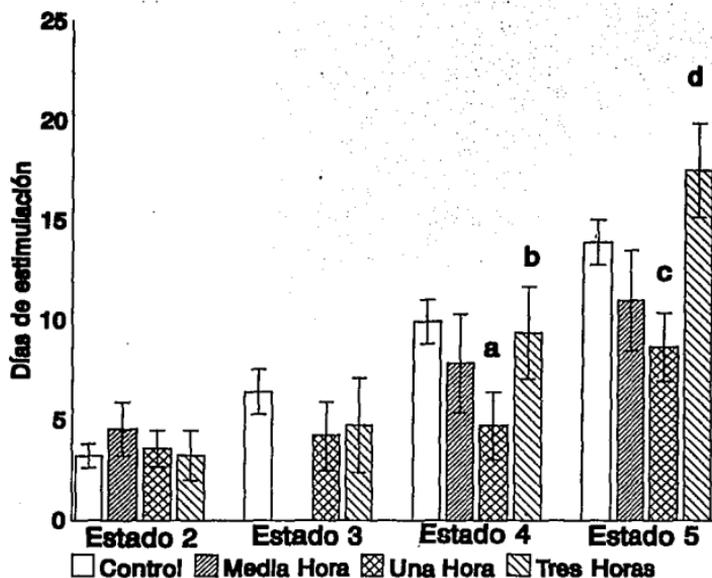


Figura 13. Días de estimulación para alcanzar cada uno de los estados conductuales. Las barras indican la media y las líneas verticales 2 errores estándar. Las diferencias estadísticas fueron determinadas en cada uno de los estados conductuales con un ANDEVA (* $p < 0.05$) y posteriormente con la prueba de Tukey para comparación de medias. ^a con respecto al control y tres horas de exposición; ^b con respecto a una hora de exposición; ^c con respecto al control y tres horas de exposición, ^d con respecto al control, a media y a una hora de exposición al O₂.

2. HISTOLOGICOS.

De acuerdo al atlas de Paxinos y Watson (1982) y a los cortes observados, en todas las ratas el electrodo se colocó en la amígdala. En 41 ratas este se localizó en el núcleo amigdalóide basolateral (anterior 6.2 mm, lateral 5 mm y altura 1.5 mm); mientras que en 20 ratas se localizó aproximadamente entre el núcleo amigdalóide basolateral y el núcleo amigdalóide central y en las siguientes coordenadas estereotáxicas: anterior 7.2 mm, lateral 4.5 mm y altura 1.5 mm. Solo en 5 ratas, el electrodo no se localizó en el núcleo amigdalóide basolateral, éste se localizó en el núcleo intercalado de la amígdala (anterior 7.7 mm, lateral 4.7 mm y altura 1.5 mm). En la figura 14 se observa un corte coronal del hemisferio cerebral izquierdo, el cual fue teñido con Hematoxilina-eosina y en el que se puede apreciar un aspecto general del electrodo, de forma trenzada y con la punta bipolar, mientras que para ubicar la localización de éste, en la figura 15 se muestra un esquema de un corte coronal del atlas de Paxinos y Watson (1982).



Figura 14. Corte coronal del hemisferio cerebral izquierdo teñido con Hematoxilina-eosina, el cual muestra la huella de la trayectoria del electrodo. BL= Núcleo amigdalóide basolateral, CE=Núcleo amigdalóide central, RF= Fisura rinal, Hi=Hipocampo, LV=Ventriculo lateral, PO=Corteza olfatoria primaria, E=trayectoria del electrodo.

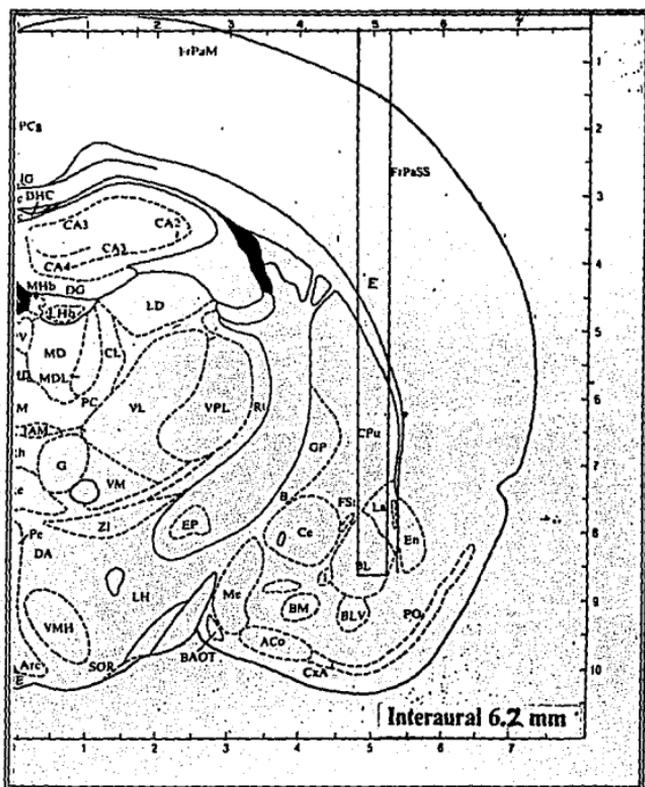


Figura 15. La localización del electrodo se muestra a escala, en un corte coronal del atlas de Paxinos y Watson (1982). BL= Núcleo amigdalóide basolateral, CE=Núcleo amigdalóide central, RF=Fisura rinal, Hi=Hipocampo, LV=Ventrículo lateral, PO=Corteza olfatoria primaria, E=electrodo.

DISCUSION.

Los resultados indicaron que el O_3 tiene efectos tóxicos sobre el SNC manifestados por las alteraciones provocadas en la evolución de la actividad epiléptica, de tal manera que media hora de exposición no provocó alteraciones en el desarrollo del kindling, mientras que una hora de exposición facilitó el desarrollo de éste, tres horas lo retardaron. La facilitación se expresó en la susceptibilidad para presentar las crisis generalizadas y cada uno de los estados conductuales, requiriendo menor número de estimulaciones; en el caso del retardo el número de estimulaciones fue mayor. Estos resultados nos indican que al parecer el tiempo de exposición al O_3 puede tener un efecto diferencial en el desarrollo del kindling, realzando los mecanismos responsables para la iniciación de las crisis generalizadas, así como la intensidad de las posdescargas, mientras que aquellos eventos relacionados con la intensidad y duración de una crisis establecida esta no se altera.

Los mecanismos que subyacen al establecimiento del kindling implican principalmente cambios estructurales y la participación de neurotransmisores, los cuales pueden alterarse por diversas sustancias tóxicas y por lo tanto modificar el desarrollo de la actividad epiléptica, facilitándola o inhibiéndola. En el caso específico del O_3 aunque se conoce que la exposición a 0.01 ppm durante 1.5 meses provocó actividad paroxística, no sabemos qué mecanismo se esté llevando a cabo, sin embargo, se ha sugerido que su toxicidad en el organismo se da como resultado de los efectos provocados por una cascada de reacciones que se producen cuando el O_3 actúa con moléculas primarias formando productos secundarios, los cuales pudieran transportarse a otros sistemas. Estos productos secundarios pudieran reaccionar con "blancos" o moléculas terciarias y producir reactivos terciarios y continuar así la cadena hasta que algunos de estos productos reaccionen con alguna molécula más estable y finalizar la cadena de reacciones. Cada nivel de productos que se formen en esta cascada pudieran tener "blancos" específicos y producir alteraciones o patologías específicas (Pryor, 1992), estos productos de reacción se conocen como radicales libres. Los radicales libres se definen

como moléculas que contienen uno o más electrones no apareados, que pueden ser formados de un grupo diverso de sustancias químicas y ser altamente reactivos.

Como el SNC puede ser especialmente sensible al daño por los radicales libres debido a que éste presenta alto contenido de sustratos oxidables tales como ácidos grasos poliinsaturados, alto consumo de oxígeno, una baja actividad de mecanismos antioxidantes tales como las enzimas, Glutathion Peroxidasa (GP), catalasa y Superóxido Dismutasa (SOD; Kaplan, 1991) no descartamos la idea de que a través de los radicales libres el O_3 estuviera ejerciendo su efecto tóxico.

Aunque no se ha demostrado ni medido directamente el daño ocasionado por los radicales libres derivados por el O_3 en el SNC, sí se ha demostrado que los radicales libres producidos por otras fuentes están fuertemente involucrados en varias enfermedades, tales como el trauma y la isquemia cerebral (Evans, 1993), la enfermedad de Parkinson (Yoshikawa, 1993; Poirier y Thiffault, 1993; Naoi y Maruyama, 1993), la demencia de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la lipofuscinosis (Evans, 1993) y la epilepsia (Liu y Mori, 1992, 1993; Willmore y cols., 1978a,b; Mori y Yokoyama, 1993).

Actualmente se conoce que uno de los eventos que se presenta como efecto de la acción de los radicales libres es la peroxidación lipídica, la cual altera la permeabilidad y las propiedades electrofisiológicas de la membrana produciendo cambios en la respuesta celular (Victorin, 1992) como por ejemplo, las descargas eléctricas anormales que dan como resultado el desarrollo de crisis epilépticas (Singh y Pathak, 1990).

Se ha observado que la inyección intracortical de soluciones acuosas conteniendo cloruro ferroso o férrico dentro de la corteza provocó descargas epilépticas focales transitorias (Reid y Sybert, 1980), y crisis electrográficas y conductuales persistentes (Willmore y cols., 1978a,b). Observaciones subsecuentes determinaron que la inyección subpial de productos sanguíneos conteniendo hierro, en la corteza de roedores, provocaron descargas epilépticas recurrentes (Rosen, 1979), apoyando la hipótesis de que la epilepsia seguida al trauma cerebral puede ser causada por extravasación de glóbulos rojos, con hemolisis, ruptura de los componentes hemo y ferroso o férrico, y deposición del hierro

dentro del parénquima neural rico en lípidos (Willmore, 1981). Svingen (1978) observó que al agregar sales de hierro o componentes hemo a suspensiones de tejido, o en soluciones de ácidos grasos poliinsaturados, se formaron radicales libres de oxígeno, radicales hidroxilo y peróxidos, por lo que se propuso que la formación de radicales libres y oxidantes fuertes eran los responsables de desarrollar un foco epiléptico (Willmore y Rubin, 1981, 1982). Por otra parte, Mori y Yokoyama en 1993, encontraron un alto incremento en la actividad de la SOD en los cerebros de ratas sometidas a kindling experimental. La actividad de la SOD consiste en neutralizar la presencia de radicales libres de oxígeno (Halliwell y Gutteridge, 1985), de tal manera que ellos sugirieron que durante la evolución del kindling se producen radicales libres de oxígeno. Además, se ha observado en diferentes modelos de epilepsia una disminución de la tensión del oxígeno en el cerebro durante las descargas epilépticas (Pinard y cols., 1984), esto podría provocar un efecto similar al inducido por la isquemia cerebral, el cual se manifiesta por un incremento de los radicales libres (Flamm y cols., 1978). Por otro lado, las convulsiones provocadas por el oxígeno hiperbárico, se cree que también es mediado por la peroxidación lipídica membranal inducida por la acción de radicales de oxígeno (Mori y cols., 1991).

Por otro lado, se ha demostrado también que in vitro los radicales libres pueden provocar alteraciones en el metabolismo de algunos neurotransmisores como lo es la inhibición de la síntesis de la DA (Zaleska y cols., 1989), inactivación de la glutamina sintetasa (Felice, 1988), incremento en los niveles de Glu y Asp (Pellegrini-Giampietro y cols., 1988); mientras que in vivo se ha reportado inhibición de la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico, así como disminución en los niveles de GABA (Wood y cols., 1966; Zhang y cols., 1993) y de Glu y Asp (Zhang y cols., 1993). Considerando la hipótesis de que el efecto del O_2 pudiera estar mediado a través de la acción de los radicales libres esperaríamos encontrar alteraciones en algunos neurotransmisores relacionados con el desarrollo del kindling en animales expuestos a O_2 . Uno de los grupos de neurotransmisores que ha sido implicado en el desarrollo del kindling es el de las catecolaminas (Kalichman, 1981; McNamara, 1987), particularmente la NA (Burnham y cols., 1986). Se sabe que los

mecanismos noradrenérgicos ejercen un efecto inhibitorio tónico, de tal manera que la disminución en los niveles de NA facilitan el kindling (McIntyre y Edson, 1981; Ehlers y cols., 1980), incrementando la duración de las posdescargas y facilitando la aparición de las crisis generalizadas (Corcoran y Mason, 1980; Ehlers y cols., 1980).

Los estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que los niveles de NA se incrementan significativamente en ratas expuestas a 1.5 ppm de O_3 durante 24 horas, en el mesencéfalo y en el tálamo (Huitrón-Reséndiz y cols., 1993); en tanto que una y tres horas de exposición a 1 ppm de O_3 provocaron que el contenido de NA se incrementara significativamente en el mesencéfalo, mientras que en el puente y en el cuerpo estriado, éste solamente se incrementó con tres horas de exposición al O_3 (González-Piña, 1995). Es interesante que en estas regiones cerebrales se halla observado un incremento en los niveles de NA, ya que éstas participan en la propagación progresiva de las posdescargas a través del cerebro durante el kindling (Wada y Sato, 1974), y porque en 1979, Callaghan y Schwark encontraron que en el hipocampo, en el mesencéfalo y en la corteza frontal los niveles de NA se ven disminuidos en ratas estimuladas en la amígdala, mientras que en el tallo cerebral, el hipotálamo y el cuerpo estriado, el contenido de NA no se ve afectado.

En nuestros resultados observamos que con una hora de exposición al O_3 se acortó significativamente la latencia a la primera crisis generalizada al igual que los estados conductuales 4 y 5, en tanto que la duración promedio de las posdescargas aumentó, por lo que se sugiere que estos resultados podrían estar asociados a una disminución en los contenidos de NA, sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos con una hora de exposición al O_3 , los niveles de NA se incrementaron únicamente en el mesencéfalo de la rata, no habiendo cambios significativos ni en el tallo cerebral ni en el cuerpo estriado, los cuales concuerdan hasta cierto punto con los resultados observados por Callaghan y Schwark (1979). Por lo tanto podríamos especular que el incremento de NA observado en el mesencéfalo, en el tallo cerebral y en el cuerpo estriado en ratas expuestas durante tres horas al O_3 (González-Piña, 1995) podría provocar un efecto inhibitorio en el desarrollo del kindling, de tal manera que la latencia a la primera crisis generalizada, así como los estados

conductuales se retrasaría, como fue el caso de las ratas expuestas a tres horas al O_3 en este trabajo. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la detección de las catecolaminas en el trabajo de Callaghan y Schwark (1979) se hizo por el método de radioenzimas, mientras que en el estudio de González-Piña la medición se hizo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, además de que no se puede hacer una correlación directa entre ambos trabajos, es decir, entre estos dos y el kindling, pero puede especularse que los cambios observados en el kindling en ratas expuestas a O_3 pueden estar relacionados a las alteraciones en los mecanismos noradrenérgicos producidos por este gas, sin embargo, aunque la NA juega un papel importante en los efectos moduladores en el desarrollo del kindling éste no es el único neurotransmisor involucrado, ya que la 5-HT (Araki y cols., 1983), el GABA (Kamphuis y Lopes da Silva, 1990), el Glu y el Asp (Leach y cols., 1985), la ACh (Baptista y cols., 1994) y los opioides (Talavera y cols., 1989) participan en el control del kindling. Algunos de ellos se ven alterados en ratas expuestas a O_3 , como es el caso de la 5-HT, la cual disminuye significativamente (Skillen y cols., 1961; Huitrón-Reséndiz y cols., 1994). Se sabe que la disminución de este neurotransmisor puede estar también asociado a la facilitación del desarrollo del kindling (Kalichman, 1982; McNamara y cols., 1987), por lo que no descartamos la posibilidad de que el O_3 estuviera alterando el metabolismo de éstos y otros neurotransmisores implicados en los mecanismos que controlan el kindling, facilitando y en otros casos inhibiendo el desarrollo de éste, como es el caso de las ratas expuestas a una y 3 horas respectivamente. De tal manera que éste podría ser otro de los mecanismos por medio del cual el O_3 estuviera alterando el desarrollo del kindling.

Otro de los eventos que se presentan como resultado de la acción de los radicales libres es el aumento del Ca^{++} intracelular (Halliwell, 1989), este aumento es dañino para las neuronas y consideramos que podría ser crucial en el proceso de la epileptogénesis. Por un lado se propone que una disminución en el contenido extracelular de Ca^{++} o de Na^+ puede producir potenciales de acción, haciendo que las neuronas se vuelvan excitables y aumente el riesgo de presentarse crisis epilépticas (Sutherland y cols., 1982). A nivel experimental se ha observado que después de estimular el hipocampo mediante el paradigma del kindling

la concentración extracelular de Ca^{++} disminuyó. Este hallazgo sugiere que el kindling puede provocar cambios en la conductancia del Ca^{++} a nivel dendrítico, provocando un incremento en la concentración intracelular de Ca^{++} durante la estimulación eléctrica del kindling y producir actividad paroxística. La repetición de períodos en los cuales se acumule el Ca^{++} puede dar inicio a una gran variedad de modificaciones a nivel celular, tales como cambios en los potenciales de campo evocados (Kamphuis y cols., 1988) y una disminución en los niveles de GABA (Kamphuis y cols., 1989). Estos cambios pueden dar como resultado un incremento en la susceptibilidad a presentar crisis convulsivas. Aunque estas observaciones se han realizado en el hipocampo, no dudamos que en la amígdala pudiera estar sucediendo lo mismo. Por otro lado, se sabe que el aumento en la concentración interna de Ca^{++} desencadena los mecanismos de liberación del neurotransmisor (Sandoval y Torner, 1989), de tal manera que de suceder este mecanismo los neurotransmisores implicados con el kindling estarían liberándose en exceso ocasionando un posible agotamiento de éstos, con la consecuente excitación o inhibición sobre el SNC.

Por otro lado, se plantea que una vez establecida la primera crisis generalizada la NA ya no ejerce ningún mecanismo de control en las crisis subsecuentes (Westerberg, 1984), sugiriéndose que ésta puede antagonizar únicamente los primeros estados del kindling (Corcoran, 1988). La falta de influencia por parte de la NA, en las crisis generalizadas puede ser debida a alteraciones presinápticas o a cambios postsinápticos que posiblemente involucren los receptores a la NA (McIntyre y Roberts, 1983; Stanford y Jefferys, 1985), de tal manera que parece ser que no se modifican con la exposición a O_3 , ya que no se observaron cambios en la duración de las crisis generalizadas.

Algunos de los mecanismos revisados anteriormente parecen favorecer el desarrollo del kindling, los cuales sumados a los propios mecanismos que provocan el kindling potencian un efecto doble en los efectos observados, es decir, si de por sí el kindling provoca alteraciones en las propiedades de las membranas, alteraciones en los niveles de los neurotransmisores y alteraciones en la composición iónica, éstas mismas alteraciones se presentan como consecuencia de la acción de los radicales libres, de tal manera que se daría

un incremento en la duración de las posdescargas, así como una mayor susceptibilidad a presentar o retardar las crisis generalizadas, lo cual concuerda con los resultados observados en este trabajo, en los grupos de una y tres horas de exposición la duración de las posdescargas fue significativamente mayor en comparación al grupo control, en tanto que la susceptibilidad a las crisis generalizadas se manifestó por un acortamiento en la latencia a la primera crisis generalizada en el caso del grupo expuesto durante una hora y un retardo en el caso del grupo expuesto durante tres horas.

Por lo tanto, la interacción de estos mecanismos estarían alterando la síntesis, degradación y recaptura de los neurotransmisores involucrados con el kindling, así como la liberación de éstos y en consecuencia, los niveles de los mismos, y asimismo estarían alterando la composición iónica. No sabemos hasta qué punto pudieran estar afectando la excitación o inhibición en el SNC, y por qué los cambios varían conforme el tiempo de exposición.

Una serie de reportes han propuesto que puede haber cierto grado de tolerancia al O_2 , después de cierto tiempo de exposición a este gas, esto se da como consecuencia del incremento de los mecanismos antioxidantes propios del organismo, como sería el caso de la GP, la SOD y la Glutathion (Gh). En ratas expuestas a O_2 durante varios días, se incrementó la actividad de la Gh peroxidasa, Gh reductasa y la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. La Gh se ve incrementada debido a que cataboliza los peróxidos lipídicos formados durante la exposición a O_2 , mientras que la Gh reductasa y la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa mantiene incrementados los niveles de Gh (Nikula y cols., 1988). Es importante mencionar que estos estudios se han llevado a cabo en el sistema respiratorio (en la tráquea, los pulmones, los alveolos, etc.), sin embargo, hay que tener en cuenta que Mori y Yokoyama en 1993 encontraron un alto incremento en la actividad de la SOD en los cerebros de ratas sometidas a kindling experimental, por lo que no se descarta la posibilidad de que en el SNC pudieran estarse incrementando estos niveles, de ser así, entonces se estaría presentando un estado de tolerancia, no manifestándose efecto por parte del O_2 , después de cierto tiempo de exposición a éste.

Estos mecanismos propuestos tendrían finalmente que corroborarse en el caso específico del SNC, hasta el momento son hipótesis, sin embargo, con las evidencias que ya se tienen no se descarta la posibilidad de que así pudieran darse.

Por otra parte, uno de los problemas a los que se enfrentan las grandes ciudades es el de la contaminación, en el caso específico de la ciudad de México el O_3 se ha convertido en el principal contaminante del ambiente, ocasionando un grave problema de salud. El presente trabajo contempló dos grandes problemas de salud, por un lado la contaminación ambiental y por el otro el de las epilepsias. Ciertamente que es difícil extrapolar los resultados observados en este trabajo e indicar que los pacientes que presentan algún tipo de epilepsias, estarían propensos a desarrollar o presentar crisis epilépticas de manera frecuente, incluso es difícil decir que personas que estén en un ambiente contaminado con O_3 van a presentar crisis epilépticas. No se pueden afirmar estos cuestionamientos porque, como se revisó anteriormente para que una persona presente algún tipo de epilepsias deben de influir varios factores y porque la concentración de O_3 utilizada en este trabajo es muy alta, situación que en la ciudad de México no se ha llegado a observar, además de que las concentraciones utilizadas y los tiempos de exposición utilizados en los diferentes trabajos de estudio son más elevados que los que se presentan en las exposiciones reales, y por lo tanto no existe la metodología adecuada para extrapolar al humano los datos obtenidos en animales de experimentación. Lo interesante de nuestro trabajo, es que por un lado, podemos inferir que el tiempo de exposición a este gas podría estar provocando efectos tóxicos de manera diferencial, al parecer media hora de exposición a este gas no provoca efectos muy evidentes, sin embargo a partir de una hora de exposición los efectos tóxicos provocados por el O_3 se manifiestan de manera más drástica, incluso se ha establecido que el límite máximo permisible de exposición al O_3 sea de 0.1 a 0.12 ppm de O_3 durante una hora (100 IMECAS, Índice Metropolitano de la Calidad del Aire, Vega, 1992).

De tal manera que los pacientes con algún tipo de epilepsias en su fase interictal podrían presentar alteraciones si se encontraran en un ambiente contaminado por O_3 . En los pacientes con epilepsias, en especial las del lóbulo temporal se presentan alteraciones

mentales, de personalidad y conductuales tales como agresividad, depresión, angustia, psicosis, esquizofrenia, así como disfunciones sexuales y de la memoria (Spitz, 1991). Se ha especulado que tanto las crisis epilépticas y las manifestaciones conductuales que se presentan durante la fase interictal son producidos por la presencia de un foco epiléptico límbico (Garyfallos y cols., 1988). Como sabemos se han relacionado algunas estructuras que conforman el sistema límbico con la regulación de algunos de los estados conductuales mencionados anteriormente, tales como la agresividad, la emoción y la depresión, por lo que no es difícil suponer el por qué de la manifestación de estas conductas en los epilépticos. El kindling, el cual fue propuesto inicialmente como un modelo experimental de epilepsia (Goddard y cols., 1969), da otra posible explicación acerca del por qué se presenta estas alteraciones conductuales. Por un lado el kindling se desarrolla fácilmente en el sistema límbico, particularmente en la amígdala, y su acción no se limita solamente a presentar crisis epilépticas, sino también al estudio de las alteraciones emocionales y conductuales que pudieran presentarse como consecuencia de las epilepsias, o estar asociadas a éstas (Adamec, 1990). Por otro lado, se ha demostrado que se presentan alteraciones en algunos neurotransmisores, como son los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico, y que dan como resultado cambios de corta, media o larga duración (Kalichman, 19821), con las subsecuentes alteraciones conductuales, que en algunos casos pueden ser permanentes (Adamec y Star-Adamec, 1983). Se sabe que la DA se encuentra relacionada con la esquizofrenia y otras enfermedades mentales, tales como la psicosis; la NA con la agresividad, la angustia, la depresión, y con los procesos de aprendizaje y de memoria; la 5-HT con los procesos de agresión y de depresión (Ramos y Fernández, 1990). Por lo tanto, es posible que los mecanismos responsables del establecimiento del kindling o de los subsecuentes efectos bioquímicos puedan ser los responsables de las manifestaciones conductuales observadas en estos pacientes y al mismo tiempo ser responsables del desarrollo de las crisis epilépticas.

Por lo tanto si estos mecanismos se afectaran por la exposición a O_2 , durante la fase interictal los pacientes con epilepsia presentarían estados severos de depresión, angustia, irritabilidad, agresión o esquizofrenia y no precisamente alteraciones de sus crisis epilépticas.

Cabe mencionar que no solamente personas con algún tipo de epilepsias estarían propensas a presentar estas alteraciones, sino que también las personas que se encuentren en condiciones normales, sanas y sin ningún tipo de padecimientos, lo cual nos haría suponer que de no tomarse las precauciones debidas y necesarias en un tiempo no muy lejano este problema se convertiría en una situación muy alarmante. No queremos ser alarmistas y no es nuestra intención provocar controversia al respecto, pero si queremos enfatizar que el O_3 es un gas muy tóxico, cuyos productos de reacción son capaces de llegar al SNC y producir efectos tóxicos que se expresan de diferente forma ocasionando problemas de salud en la comunidad. Queremos también enfatizar que estos efectos van a depender principalmente de la concentración y del tiempo de exposición a este gas, aunque en este trabajo nosotros utilizamos una concentración alta de O_3 (1 ppm), en la ciudad de México la estación del Centro de Ciencias de la Atmósfera de la UNAM ha llegado a registrar durante varios días al mes niveles superiores a la norma establecida (0.1 ppm de O_3), como sucedió en el invierno de 1991-92 (16 de enero de 1992 en Acatlán) en el que se registró 0.42 ppm de O_3 (aproximadamente 350 IMECAS) y en el invierno de 1990-91 (3 de diciembre de 1990 en la Lagunilla) en el que se registró 0.49 ppm de O_3 (aproximadamente 410 IMECAS), esta última concentración registrada equivale al doble de la concentración utilizada en este trabajo, estos datos nos alertan ante la posibilidad de seguir evaluando los efectos del O_3 de manera aguda y especialmente de manera crónica ya que no sabemos qué efectos se puedan presentar a largo plazo en el humano que esté expuesto durante varios años a concentraciones altas de O_3 ambiental.

Por tal motivo en nuestro laboratorio estamos interesados en continuar evaluando los efectos de este gas sobre el SNC, abarcando diferentes aspectos y al mismo tiempo identificar el mecanismo de acción por medio del cual el O_3 ejerce su efecto tóxico en este sistema.

CONCLUSIONES.

Con los resultados de este trabajo concluimos que el O₃:

- a) Tiene efectos tóxicos sobre el SNC.
- b) Acorta la latencia de la primera crisis generalizada con una hora de exposición al O₃ y la retrasa con tres horas de exposición.
- c) Incrementa progresivamente la duración de la posdescarga amigdalina.
- d) Únicamente altera la latencia de aparición de los estados conductuales 4 y 5.
- e) No afecta la duración de las crisis generalizadas, y
- f) El tiempo de exposición es un factor importante en los efectos tóxicos que puede ocasionar la exposición a este gas.

Finalmente la desconfiguración y la inestabilidad de la membrana neuronal pueden ser el factor clave en los resultados obtenidos, por lo que se propone un seguimiento del presente trabajo en el que se haga correlación entre la peroxidación lipídica y el desarrollo del kindling, así como la cuantificación de los neurotransmisores involucrados con este modelo.

REFERENCIAS.

- Adamec, R.E. 1990. Does kindling model anything clinically relevant?. Biol. Psychiatry. 27:249-279.
- Adamec, R.E. y Stark-Adamec, C. 1983. Limbic kindling and animal behavior implications for human psychopathology associated with complex partial seizures. Biol. Psychiatry. 18:269-293.
- Albala, B.J., Moshé, S.L., Cubells, J.F., Sharpless, N.S. y Makman, M.H. 1986. Unilateral peri-substantia nigra catecholaminergic lesion and amygdala kindling. Brain Res. 370:388-392.
- Albertson, T.E., Joy, R.M. y Stark, L.G. 1985. Chlorinated hydrocarbon pesticides and amygdaloid kindling. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 17:233-237. (From Neuroscience Abstracts, 1986, Abstract no. 822-3N4).
- Andersen, P. y Kaada, B.R. 1953. The electroencephalogram in poisoning by lacquer thinner (Butyl-acetate and toluene). Acta Pharmacol. et Toxicol. 9:125-130.
- Araki, H., Aihora, H., Watanabe, S., Ohta, H., Yamamoto, T. y Ueki, S. 1983. The role of noradrenergic and serotonergic systems in the hippocampal kindling effect. Japan J. Pharmacol. 33:57-64.
- Arito, H., Uchiyama, I. y Yokoyama, E. 1992. Acute effects of ozone on EEG activity, sleep-wakefulness and heart rate in rats. Industrial Health. 30:23-34.
- Arito, H., Uchiyama, I., Arakawa, H. y Yokoyama, E. 1990. Ozone induced bradycardia and arrhythmia and their relations to sleep-wakefulness in rats. Toxicol. Lett. 52:169-178.
- Babb, T.L., Kupfer, W.R., Pretorius, J.K., Crandall, P.H. y Levesque, M.F. 1991. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentate. Neurosci. 42:351-363.
- Baldy-Moulinier, M., Lerner-Natoli, M., Rondouin, G., Privat, A., Bennattia, M., Heaulme, M. y Chicheportiche, R. 1985. GABA and limbic system kindling. En G. Bartholini (Ed). L.E.R.S. (Vol. 3). (pp 187-193). New York: Raven Press.
- Baptista, T., Weiss, S.R.B., Zocchi, A., Sitcoske, M. y Post, R. 1994. Electrical kindling is associated with increase in amygdala acetylcholine levels: An in vivo microdialysis study. Neuroscience Lett. 167:133-136.

Bokina, A.I., Eksler, N.D., Semenenko, A.D. y Merkur'yeva, R.V. 1976. Investigation of the mechanism of action of atmospheric pollutants on the central nervous system and comparative evaluation of methods of study. Environmental Health Perspectives. 13:37-42.

Bravo, A.H., Roy-Ocotla, R.G., Sánchez, A.P. y Torres, J.R. 1991. La contaminación atmosférica por ozono en la zona metropolitana de la ciudad de México: Evolución histórica y perspectivas. Revista de la Coordinación General de Estudios de Posgrado. 7:39-48.

Bravo, A.H., Roy-Ocotla, R.G., Sánchez, A.P. y Torres, J.R. 1992. La contaminación atmosférica por ozono en la zona metropolitana de la ciudad de México. En La contaminación atmosférica en México. Sus causas y efectos en la salud. Comisión Nacional de Derechos Humanos. (pp 173-84).

Burnham, W.M., Racine, R.J. y Okazaki, M.O. 1986. Kindling mechanism: II Biochemical studies. In J.A. Wada (Ed.). Kindling 3. (pp. 283-297). New York: Raven Press.

Cain, D.P. 1989a. Excitatory neurotransmitters in kindling: Excitatory amino acid, cholinergic, and opiate mechanisms. Neurosci. & Biobehav. Rev. 13:269-276.

Cain, D.P. 1989b. Long-term potentiation and kindling: How similar are the mechanisms? Trends Neurosci. 12:6-10.

Callaghan, D.A. y Schwark, W.S. 1979. Involvement of catecholamines in kindled amygdaloid convulsions in the rat. Neuropharmacology. 18:541-545.

Cavazos, J., Golari, G. y Sutula, T. 1992. Mossy fiber synaptic reorganization induced by kindling: Time course of development, progression and permanent. J. Neurosci. 11:2795-2803.

Cavazos, J.E. y Sutula, T.P. 1990. Progressive neuronal loss induced by kindling: A possible mechanism for mossy fibre synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. Brain Res. 527:1-6.

Chiba, S. 1985. Long-term effect of postnatal hypoxia on the seizure susceptibility in rats. Life Sci. 37:1597-1604.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 22:489-501.

Contreras, C.M., González-Estrada, M.T., Paz, C. y Fernández-Guardiola, A. 1977. Aspectos electrográficas y conductuales de la intoxicación crónica con disolventes industriales. En C.M. Contreras (Ed.). *Inhalación deliberada de disolventes industriales.* (pp 104-124). México.

Corcoran, M.E. 1988. Characteristics of accelerated kindling after depletion of noradrenaline in adult rats. *Neuropharmacology.* 27:1081-1084.

Corcoran, M.E. y Mason, S.T. 1980. Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling. *Brain Res.* 190:473-484.

Croucher, M.J. y Bradford, H.F. 1989. Kindling of full limbic seizures by repeated microinjections of excitatory amino acids into the rat amygdala. *Brain Res.* 501:58-65.

Csernansky, J.G., Kerr, S., Pruthi, R. y Prosser, E.S. 1988. Mesolimbic dopamine receptor increases two weeks following hippocampal kindling. *Brain Res.* 449:357-360.

Custodio-Ramírez, V., Gutiérrez-Baeza, F. y Paz, C. 1994. Efectos de diferentes concentraciones de ozono en los potenciales evocados visuales de la rata. En *Memorias del XXXVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.* México.

Del Brutto, O. y Sotelo, J. 1988. Neurocisticercosis. *Arch. Inst. Nac. Neurol. Neurocir.*

De la Fuente, J.R. 1983. Desórdenes psiquiátricos y lóbulo temporal. En Cuadernos de Psicología Médica y Psiquiatría. UNAM. pp 11.

De la Fuente, J.R. y Sepúlveda-Amor, J. 1985. Psiquiatría. En M. Velasco, E. Otero-Siliceo, J.G. Vega-Gama y J. Romano-Micha (Eds.). *Epilepsia. Principios y práctica.* (pp 363-376). México: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Demerdash, A., Saalan, M., Midani, A., Kamel, F. y Bahri, M. 1991. Sexual behavior of a sample of females with epilepsy. *Epilepsia.* 32:82.

Dreifuss, F.E. 1975. The nature of epilepsy. In G.N. Wriqth (Ed.). *Epilepsy rehabilitation.* (pp 8-27). Boston: Little Brown & Company.

Dubas, T.C., Stevenson, A., Singhal, R.L. y Hrdina, P.D. 1978. Regional alterations of brain biogenic amines in young rats following chronic lead exposure. *Toxicology.* 9:185.

Ehlers, C.L., Clifton, D.K. y Sawyer, Ch.H. 1980. Facilitation of amygdala kindling in the rat by transecting ascending noradrenergic pathways. *Brain Res.* 189:274-278.

Engel, J. Jr., Caldecott-Hazard, S. y Bandler, R. 1986. Neurobiology of behavior. Anatomic and physiological implications related to epilepsy. Epilepsia. 27:S3-S13.

Evans, P.H. 1993. Free radicals in brain metabolism and pathology. British Medical Bulletin. 49:577-587.

Felice, S.N. 1988. Inactivation of mammalian brain glutamine synthetase by oxygen radicals. Brain Res. 465:17-21.

Fenton, L.H. y Robinson, M.B. 1993. Repeated exposure to hyperbaric oxygen sensitizes rats to oxygen-induced seizures. Brain Res. 632:143-149.

Feria-Velasco, A. y González-Angulo, A. 1991. Alteraciones anatómicas asociadas a la epilepsia. En E. Otero-Siliceo (Ed.). Epilepsia experimental. México: Series en neurología.

Fernández-Guardiola, A., Contreras, C.M., González-Estrada, M.T., Condés, M. y Paz, C. 1976. Cambios en la actividad multiunitaria del sistema cerebeloso en el gato producidos por el tiner y el Delta-9-THC. Cuadernos Científicos CEMEF. 5:53-69.

Fernández-Guardiola, A., Fernández-Mas, R., Martínez, A. y Gutiérrez, R. 1991. Mapeo espaciotemporal del eeg durante el kindling amigdalino en el gato. En E. Otero-Siliceo (Ed.). Epilepsia experimental. (pp. 139-146). México: Series en neurología.

Fisher, R.S. 1989. Animal models of the epilepsies. Brain Res. 14:245-278.

Flamm, E.S., Demopoulos, H.B., Seligman, M.L., Poser, R.G. y Ransohoff, J. 1978. Free radicals in cerebral ischemia. Stroke. 9:445-447.

Folinsbee, L.J. 1992. Human health effects of air pollution. Environmental Health Perspectives. 100:45-56.

Freeman, B.A., Sharman, M.C. y Mudd, J.B. 1979. Reaction of ozone with phospholipid vesicles and human erythrocyte ghosts. Arch. Biochem. Biophys. 197:264-272.

Fukuda, H., Brailowsky, S., Ménini, C., Silva-Barrat, C., Riche, D. y Naquet, R. 1987. Anticonvulsant effect of intracortical, chronic infusion of GABA in kindled rats: Focal seizures upon withdrawal. Exp. Neurol. 98:120-129.

Fukunaga, K., Suzuki, T., Arita, M., Suzuki, S., Hara, A., Yamauchi, K., Shinriki, N., Ishizaki, K. y Takama, K. 1992. Acute toxicity of ozone against morphology of gill and erythrocytes of japanese charr (Salvelinus leucomaenis). Comp. Biochem. Physiol. 101:331-336.

Garyfallos, N., Manos, N. y Adamopoulou, A. 1988. Psychopathology and personality characteristics of epileptic patients: Epilepsy, psychopathology and personality. Acta Psychiatr. Scand. 78:87-95.

Gastaut, H., Naquet, R. y Vigoroux, R. 1953. Un cas d'épilepsie amygdalienne expérimentale chez le chat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 5:291-294.

Geinisman, Y., Morrell, F. y deToledo-Morell, L. 1990. Increase in the relative proportion of perforated axospinous synapses following hippocampal kindling is specific for the synaptic field of stimulated axons. Brain Res. 507:325-331.

Goddard, G.V. y Douglas, R.M. 1975. Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory. Can. J. Neurol. Sci. 2:385-394.

Goddard, G.V., McIntyre, D.C. y Leech, C.K. 1969. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp. Neurol. 25:295-330.

González-Angulo, A. 1984. La cisticercosis en México. Simposium. Gac. Méd. Méx. 120:309-326.

González-Angulo, A., Alford, B.R. y Greenberg, S.D. 1964. Tuberosus sclerosis. Arch. Otolaryngol. 80:193-199.

González-Piña, R. 1995. Efecto de la exposición al ozono sobre las concentraciones de monoaminas cerebrales en el piente, mesencéfalo y cuerpo estriado de la rata adulta. En Memorias de la X Reunión Anual de Investigación INNN. México.

Grossman, S.P. 1963. Chemically induced epileptiform seizures in the cat. Science. 142:409-411.

Gumnit, R.J. 1983. The epilepsy handbook. The practical management of seizures. New York: Raven Press.

Gutiérrez-Flores, R.R. 1975. Solventes industriales. Cuadernos Científicos CEMEF. 2:35-48.

Guzmán-Flores, C. 1975. Neurobiología del tiner: Alteraciones conductuales producidas a largo plazo. Cuadernos Científicos CEMEF. 2:49-58.

Hackney, J.D., Linn, W.S., Buckley, R.D., Pederson, E.E., Karuza, S.K., Law, D.C. y Fisher, D.A. 1975. Experimental studies on human health effects of air pollutants. I. Design and considerations. Arch. Environ. Health. 30:373-378.

Halliwell, B. 1989. Oxidants and the central nervous system: Some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke? Acta Neurol. Scand. 126:23-33.

Halliwell, B. y Gutteridge, J.M.C. 1984. Oxigen toxicity, oxigen radicals, transition metals and disease. Biochem. J. 219:1-14.

Halliwell, B. y Gutteridge, J.M.C. 1985. Oxygen radicals and the nervous system. Trends Neurosci. 2:22-26.

Haro, R. y Paz, C. 1993. Effects of ozone exposure during pregnancy on ontogeny of sleep in rats. Neurosci. Lett. 164:67-70.

Hermann, B.P. 1982. Neuropsychological functioning and psychopathology in children with epilepsy. Epilepsia. 23:545-554.

Hiroshima, K., Kohno, T., Owada, H. y Hayashi, Y. 1989. A morfological study of the effects of ozone on rat lung. II Long-term exposure. Exp. Mol. Pathol. 35:108.

Houser, C., Miyashiro, J., Swartz, B., Walsh, G., Rich, J. y Delgado-Escueta, A. 1990. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. J. Neurosci. 10:267-282.

Huitrón-Reséndiz, S., Custodio, V., Escalante, C., González, R. y Paz, C. 1993. Alteraciones en las concentraciones cerebrales de monoaminas de ratas expuestas a ozono. Rev. Int. Contam. Ambient. 9:159.

Huitrón-Reséndiz, S., Custodio-Ramírez, V., Escalante-Membrillo, C., González-Piña, R. y Paz, C. 1994. Sleep alterations and brain regional changes of serotonin and its metabolite in rats exposed to ozone. Neurosci. Lett. 177:119-122.

Kalichman, M.W. 1982. Neurochemical correlates of the kindling model of epilepsy. Neurosci. Behav. Rev. 6:165-181.

Kamphuis, W., Huisman, E., Wadman, W.J. y Lopes da Silva, F.H. 1989. Decrease in GABA immunoreactivity and alteration of GABA metabolism after kindling in the rat hippocampus. Exp. Brain Res. 74:375-386.

Kamphuis, W. y Lopes da Silva, F.H. 1990. The kindling model of epilepsy: The role of GABAergic inhibition. Neurosci. Res. Communications. 6:1-10.

- Kamphuis, W., Wadman, W.J. y Lopes da Silva, F.H. 1988. Changes in local evoked potentials in the rat hippocampus (CA1) during kindling epileptogenesis. Brain Res. 440:433-446.
- Kaplan, E. 1991. Lipid hydroperoxides in cerebrum and cerebellum obtained from rat brains: effect of freezing in liquid N₂. Biochem. Arch. 7:227-231.
- Kokaia, M., Kalén, P., Bengzon, J. y Lindvall, O. 1989. Noradrenaline and 5-hidroxytryptamine release in the hippocampus during seizures induced by hippocampal kindling stimulation: An in vivo microdialysis study. Neuroscience. 32:647-656.
- Kopeloff, L.M., Barrera, S.E. y Kopeloff, N. 1942. Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. Am. J. Psych. 98:881.
- Kovacs, D.A. y Zoll, J.G. 1974. Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat. Brain Res. 10:165-169.
- Kusske, J.A., Ojeman, G.A. y Ward, A.A. 1973. Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. Exp. Neurol. 279-290.
- Lategola, M.T., Melton, C.E. y Higgins, E. 1980. Effects of ozone on symptoms and cardiopulmonary function in a flight attendant surrogate population. Aviat. Space Environ. Med. 51:237-246.
- Leach, M.J., Marden, C.M., Miller, A.A., O'Donnell, R.A. y Weston, S.B. 1985. Changes in cortical amino acids during electrical kindling in rats. Neuropharmacology. 24:937-940.
- Legorreta, J. y Flores, A. 1992. La contaminación atmosférica en el valle de México. En La contaminación atmosférica en México. Sus causas y efectos en la salud. Comisión Nacional de Derechos Humanos. (pp 61-97).
- Lerner-Natoli, M. 1987. Serotonin and kindling development. Intern. J. Neurosci. 36:139-151.
- Lesser, R.P., Lüders, H., Wyllie, E., Dinner, D.S. y Morris III, H.H. 1986. Mental deterioration in epilepsy. Epilepsia. 27:S105-S123.
- Liu, J.K. y Mori, A. 1992. Antioxidant and free radical scavenging activities of Gastrodia elata B1 and Uncaria rhynchophylla (Miq.) Jacks. Neuropharmacology. 31:1287-1298.

Liu, J.K. y Mori, A. 1993. Antioxidant and pro-oxidant activities of p-hidroxibenzil alcohol and vanillin effects on free radicals, brain peroxidation and degradation of benzoate, deoxyribose, amino acids and DNA. Neuropharmacology. 32:659-669.

López, A.L. 1990. Anatomía funcional del sistema nervioso. México: Limusa. (pp 591-616).

Löscher, W., Czuczwar, S.J., Jäckel, R. y Schwarz, M. 1987. Effect of microinjections of gamma-vinyl GABA or isoniazid into substantia nigra on the development of amygdala kindling in rats. Exp. Neurol. 95:622-638.

Lupica, C.R. y Berman, R.F. 1988. Atropine slows olfactory bulb kindling while diminished cholinergic innervation does not. Brain Res. Bull. 20:203-209.

Majkowski, J. 1986. Kindling: A model for epilepsy and memory. Acta Neurol. Scand. 74(suppl 109):97-108.

Malcolm, A.I. 1968. Solvent-sniffing and its effects. Addictions. 15:12-21.

Marshall, K.C., Flumerfelt, B.A. y Gwyn, D.G. 1980. Acetylcholinesterase activity and acetylcholine effects in the cerebellorubro-thalamic pathway of the cat. Brain Res. 190:493-504.

McDermott, J.R., Smith, A.I., Ward, M.K., Parkinson, I.S. y Kerr, D.N.S. 1978. Brain aluminium concentration in dialysis encephalopathy. Lancet. 1:901.

McIntyre, D.C. 1980. Amygdala kindling in rats: Facilitation after local amygdala norepinephrine depletion with 6-hydroxydopamine. Exp. Neurol. 69:395-407.

McIntyre, D.C. y N. Edson. 1981. Facilitation of amygdala kindling after norepinephrine depletion with 6-hydroxydopamine in rats. Exp. Neurol. 74:748-757.

McIntyre, D.C. y Roberts, D.C.S. 1983. Long-term reduction in beta-adrenergic receptor binding after amygdala kindling in rats. Exp. Neurol. 82:17-24.

McNamara, J.O., Bonhaus, D.W., Crain, B.J., Gellman, R.L. y Shin, Ch. 1987. Biochemical and pharmacologic studies of neurotransmitters in the kindling model. In P.C. Jobe y H.E. Laird II (Eds.). Neurotransmitters and epilepsy. (pp 115-160). New Jersey: The Humana Press.

Mody, I., Reynolds, J.N., Salter, M.W., Carlen, P.L. y Macdonald, J.F. 1990. Kindling-induced epilepsy alters calcium currents in granule cells of rat hippocampal slices. Brain Res. 1990. 531:88-94.

Mori, N., Wada, J.A, Watanabe, M. y Kumashiro, H. 1991. Increased activity of superoxide dismutase in kindled brain and suppression of kindled seizure following intra-amygdaloid injection of superoxide dismutase in rats. Brain Res. 557:313-315.

Mori, N. y Yokoyama, H. 1993. Role of superoxide dismutase in a kindling model of epilepsy. Comp. Biochem. Physiol. 104:373-376.

Munkenbeck, K.E. y Schwark, W.S. 1982. Serotonergic mechanisms in amygdaloid-kindled seizures in the rat. Exp. Neurol. 76:246-253.

Myslobodsky, M.S., Ackermann, R.F. y Engel, J. 1979. Effects of gamma-acetylenic GABA and gamma-vinyl GABA on metrazol-activated, and kindled seizures. Pharmacol. Biochem. Behav. 11:265-271.

Naoi, M. y Maruyama, W. 1993. Type-B monoamine oxidase and neurotoxins. European Neurology. 33:31-37.

Nikula, K.J., Wilson, D.W., Dungworth, D.L. y Plopper, G. 1988. In vitro evidence of cellular adaptation to ozone toxicity in the rat trachea. Toxicol. Appl. Pharmacol. 93:394-402.

Olney, J.W. 1979. Exitotoxic amino acids: research applications and safety implications. En L.J. Filer Jr., S. Garattini, M.R. Kare, W.A. Reynolds y R.J. Wurtman (Eds.). Glutamic acid: Advances in Biochemistry and Physiology. (pp 287-319). New York: Raven Press.

Otero-Siliceo, E. 1991. Cambios bioquímicos en el status epilepticus. Arch. Inst. Nac. Neurol. Neurocir. 6(Supl. 1):13-21.

Passouant, P., Cadilhac, J., Pternitis, C. y Baldy-Moulinier, M. 1967. Temporal epilepsy and hippocampal discharges induced by oxyprivic anoxia. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 23:379.

Paxinos, G. y Watson, Ch. 1982. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press. New York.

Paz, C. y Bazan-Perkins, B. 1992. Sleep-wake disorganization in cats exposed to ozone. Neurosci. Lett. 140:270-272.

Paz, C., Gutiérrez-Baeza, F. y Bazán-Perkins, B. 1991. Transection of the superior cerebellar peduncle interferes with the onset and duration of generalized seizures induced by amigdaloïd kindling. Brain Res. 558:90-92.

Pellegrini-Giampietro, D.E., Cherici, G., Marina, A., Carlà, V. y Moroni, F. 1988. Excitatory amino acid release from rat hippocampal slices as a consequence of free-radical formation. J. Neurochem. 51:1960-1963.

Pinard, E., Tremblay, E., Ben-Ari, Y. y Seylaz, J. 1984. Blood flow compensates oxygen demand in the vulnerable CA3 region of the hippocampus during kainate-induced seizures. Neuroscience. 13:1039-1049.

Poirier, J. y Thiffault, C. 1993. Are free radicals involved in the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. European Neurology. 33:38-43.

Polle, A., Pfirmann, T., Chakrabarti, S. y Rennenberg, H. 1993. The effects of enhanced ozone and enhanced carbon dioxide concentrations on biomass, pigments and antioxidative enzymes in spruce needles (*Picea abies* L.). Plant Cell and Environment. 16:311-316.

Pryor, W.A. 1992. How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts? Free Radical Biol. Med. 12:83-88.

Racine, R.J. 1972. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II motor seizure. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32:281-294.

Racine, R.J. y Burnham, W.Mc. 1984. The kindling model. In P.A. Schwartz Kroin y H.V. Wheal (Eds.). Electrophysiology of epilepsy. (pp 153-171). Academic Press.

Racine, R.J., Tuff, L. y Zaide, J. 1975. Kindling, unit discharge patterns, and neural plasticity. Can. J. Neurol. Sci. 2:395-405.

Ramos, J.A. y Fernández, J.J. 1990. Bases neuroquímicas de la conducta. En F. Fuentenebro y C. Vázquez (Eds.). Psicología médica. Vol. 1 Psicopatología y psiquiatría. (pp. 79-117). Madrid:Interamericana-McGraw-Hill.

Reid, S.A. y Sybert, G.W. 1980. Acute FeCl₃-induced epileptogenic foci in cats: Electrophysiological analyses. Brain Res. 188:531-542.

Represa, A., Sallé, G. y Ben-Ari, Y. 1989. Hippocampal plasticity in the kindling model of epilepsy in rats. Neurosci. Lett. 99:345-355.

Reyes, H.A., González-Angulo, A. y Navarrete, A. 1964. Retinal analogue tumor of infancy. Report of a case occurring in the anterior fontanel. J. Pediat. 64:268-271.

Rose, S.W., Penry, J.K., Markush, R.E., Radloff, L.A. y Putnam, P.L. 1973. Prevalence of epilepsy in children. Epilepsia. 14:133-152.

Rosen, A.D. y N.V. Frumin. 1979. Focal epileptogenesis following intracortical hemoglobin injection. Exp. Neurol. 66:277-284.

Rubio-Donnadieu, F. (Ed.). 1981. Epilepsia. México.

Rubio-Donnadieu, F. 1989. Generalidades y clasificación de la epilepsia. En V.A. Feria, D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (Eds.). Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario. (pp 19-27). México: Trillas.

Rubio-Donnadieu, F., Olmos, G.A.G., Cordova, L.S. y López, G.F. 1988. Conceptos de epilepsia. Arch. Inst. Nac. Neurol. Neurocir. 3:121-127.

Sandoval E. y Torner, A.C. 1989. Neurotransmisión y epilepsia. En V.A. Feria, D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (Eds.). Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario. (pp 98-139). México: Trillas.

Sato, K., Morimoto, K., Okamoto, M., Nakamura, Y., Otsuki, S. y Sato, M. 1990. An analysis of anticonvulsant actions of GABA agonist (progabide and baclofen) in the kindling model of epilepsy. Epilepsy Res. 5:117-124.

Schwark, W.S. y Haluska, M. 1987. Prophylaxis of amigdala kindling-induced epileptogenesis: Comparison of a GABA uptake inhibitor and diazepam. Epilepsy Res. 1:63-69.

Schwark, W.S., Haluska, M., Blackshear, P. y Magana T. 1985. Lifetime lead intoxication: Influence on the amygdaloid kindling model of epileptogenesis. Toxicology. 36:49-60.

Schwark, W.S., Haluska, M., Powell, K. y Blackshear, P. 1983. Lead intoxication and the amygdaloid kindling model of epileptogenesis in the adult rat. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 5:325-329. (From Neuroscience Abstracts, 1983, 1(9), Abstract no. 9148-3N1).

Schwark, W.S. y Löscher, W. 1985. Comparison of the anticonvulsant effects of two novel GABA uptake inhibitors and diazepam in amygdaloid kindled rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 329:367-371.

Singh, R. y Pathak, D.N. 1990. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in the rat brain. Epilepsia. 31:15-26.

Skillen, R.G., Thienes, C.H., Cangelosi, J. y Strain, L. 1961. Brain 5-hydroxytryptamine in ozone-exposed rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108:121-122.

Solis, O.H. y Arauz-Contreras, J. 1989. Modelos experimentales de epilepsia. En V.A. Feria, D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (Eds.). Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario. (pp 74-97). México: Trillas.

Spitz, M.C. 1991. Panic disorder in seizures patients: A diagnostic pitfall. Epilepsia. 32:33-38.

Spofforth, J. 1921. Case of aluminium poisoning. Lancet. 1:1301,

Stanford, S.C. y Jefferys, J.G.R. 1985 Down-regulation of α_2 and B-adrenoceptor binding sites in rat cortex caused by amygdalar kindling. Exp. Neurol. 90:108-117.

Stock, G., Kummer, P., Stumpf, H., Zenner, K. y Sturm, V. 1983. Involvement of dopamine in amygdaloid kindling. Exp. Neurol. 80:439-450.

Suppes, T., Kriegstern, A.R. y Prince, D.A. 1985. The influence of dopamine on epileptiform burst activity in hippocampal pyramidal neurons. Brain Res. 326:273-280.

Sutherland, J.M., Tait, H. y Eadie, M.J. 1982. Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento. México: El Manual Moderno.

Sutula, T.P., Cavazos, J.E. y Woodard, A.R. 1994. Long-term structural and functional alterations induced in the hippocampus by kindling: Implications for memory dysfunction and the development of epilepsy. Hippocampus. 4:254-258.

Sutula, T.P., Golari, G. y Cavazos, J. 1992. Assessing the functional significance of mossy fiber sprouting. In C.E. Ribak, C.M. Gall y I. Mody (Eds.). The dentate gyrus and its role in seizures. (Epilepsy Res. Suppl. 7, pp 251-259).

Svingen, B.A., O'Neal, F.O. y Aust, S.D. 1978. The role of superoxide and singlet oxygen in lipid peroxidation. Photochem. Photobiol. 28:803-809.

Talavera, E., Omaña-Zapata, I., Asai, M., y Condés-Lara, M. 1989. Regional brain IR-Met-, IR-Leu-enkephalin concentrations during progress and full electrical amygdaloid kindling. Brain Res. 485:141-148.

Tepper, J.S. y Weiss, B. 1986. Determinants of behavioral response with ozone exposure. J. Appl. Physiol. 60(3):868-875.

Tepper, J.S., Weiss, B. y Cox, C. 1982. Microanalysis of ozone depression of motor activity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64:318-326.

Tepper, J.S., Weiss, B. y Wood, R.W. 1985. Alterations in behavior produced by inhaled ozone or ammonia. Fundam. Appl. Toxicol. 5:1110-1118.

Tepper, J.S. y Wood, R.W. 1985. Behavioral evaluation of the irritating properties of ozone. Toxicol. Appl. Pharmacol. 78:404-411.

Trams, E.G., Lauter, C.J., Brandenburger Brown E.A. y Young, O. 1972. Cerebral cortical metabolism after chronic exposure to ozone. Arch. Environ. Health. 24:153-159.

Treiman, D.M. 1986. Epilepsy and violence: Medical and legal issues. Epilepsia. 27:S77-S104.

Umezui, T., Suzuki A.K., Miura, T. y Koizumi, A. 1993. Effects of ozone and nitrogen dioxide on drinking and eating behaviors in mice. Environ. Res. 61:51-67.

USEPA. 1986. Air Quality for ozone and Other Photochemical Oxidants. EPA-600/8-84-020cF. Vol. III. pp. 1-131.

Vega, G.S. 1992. Cómo determinar las normas de calidad del aire. En La contaminación atmosférica en México. Sus causas y efectos en la salud. Comisión nacional de derechos humanos. (pp 43-60).

Victorin, K. 1992. Review of the genotoxicity of ozone. Mutation Research. 277:221-238.

Vion-Dury, J. 1986. Effects of hyperbaric and hyperoxic conditions on amygdala-kindled seizures in rat. Exp. Neurol. 92:513-521.

Vosu, H. y Wise, R.A. 1975. Cholinergic seizures kindling in the rat: comparison of caudate, amygdala and hippocampus. Behav. Biol. 13:491-495.

Walker, J.E., Hirsch, Sh. y Crawford, I.L. 1985. Interruption of cholinergic afferent pathways to the amygdala failed to alter electrical kindling. Exp. Neurol. 88:742-747.

Walker, J.E. 1982. Glutamate, GABA and CNS disease: A review. Neurochem. Res. 8:521-549.

Wada, J. A. y Sata, M. 1974. Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Neurology. 24:565-574.

Weiss, B. 1983. Behavioral toxicology and environmental health science. American Psychologist. 1174-1187.

Weiss, B., Ferin, J., Merigan, W., Stern, S. y Cox, C. 1981. Modification of rat operant behavior by ozone exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol. 58:244-251.

Westerberg, V., Lewis, J. y Corcoran, M.E. 1984. Depletion of noradrenaline fails to affect kindled seizures. Exp. Neurol. 84:237-240.

Willmore, L.J., Hiramatsu, M., Kochi, H. y Mori, A. 1983. Formation of superoxide radicals after FeCl₂ injection into rat isocortex. Brain Res. 277:393-396.

Willmore, L.J., Hurd, R.W. y Sybert, G.W. 1978a. Epileptiform activity initiated by pial iontophoresis of ferrous and ferric chloride on rat cerebral cortex. Brain Res. 152:406-410.

Willmore, L.J., Sybert, G.W. y Munson, J.B. 1978b. Chronic focal epileptiform discharges induced by injection of iron into rat and cat cortex. Science. 200:1501-1503.

Willmore, L.J. y Rubin, J.J. 1981. Antiperioxidant pretreatment and iron-induced epileptiform discharges in the rat: EEG and histopathologic studies. Neurology. 31:63-69.

Willmore, L.J. y Rubin, J.J. 1982. Formation of malonaldehido and focal brain edema induced by subpial injection of FeCl₂ into rat isocortex. Brain Res. 246:113-119.

Wood, J.D. 1972. Systemic Oxygen Derangements. En D.P. Purpura, J.K. Penry, D.B. Tower, D.M. Woodbury, R.D. Walter (Eds). Experimental models of epilepsy. A manual for the laboratory worker. (pp 459-476). New York: Raven Press.

Wood, J.D., Watson, W.J. y Stacey, N.E. 1966. A comparative study of hyperbaric oxygen-induced and drug-induced convulsions with particular reference to gamma-aminobuturic acid metabolism. J. Neurochem. 13:361-370.

Wright, E.S., Dziedzic, D. y Wheeler, C.S. 1990. Cellular, biochemical and functional effects of ozone: New research and perspectives on ozone health effects. Toxicol. Lett. 51:125-145.

Xintaras, C., Johnson, B. L., Ulrich, C. E., Terrill, R. E. y Sobekkd, M. F. 1966. Application of the evoked response technique in air pollution toxicology. Toxicol Appl. Pharmacol. 8:77-87.

Yoshikawa, T. 1993. Free radicals and their scavengers in Parkinson's disease. European Neurology. 33:60-68.

Zaleska, M.M., Nagy, K. y Floyd, R.A. 1989. Iron-induced lipid peroxidation and inhibition of dopamine synthesis in striatum synaptosomes. Neurochem. Res. 14:597-605.

Zhang, J., Su, Y., Oury, T.D. y Piantadosi, C.A. 1993. Cerebral amino-acid, norepinephrine and nitric oxide metabolism in CNS oxygen toxicity. Brain Res. 606:56-62.

LISTA DE ABREVIATURAS
UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO.

ACh	acetilcolina
Asp	aspartato
BO	bulbo olfatorio
Ca ⁺⁺	calcio
CV	corteza visual
DA	dopamina
GABA	ácido gamma amino butírico
GD	giro dentado
Gh	glutation
Glu	glutamato
GP	glutation peroxidasa
5-HT	serotonina
6-OHDA	6-hidroxidopamina
ILAE	liga internacional contra la epilepsia
IMECAS	índice metropolitano de la calidad del aire
lpm	litros por minuto
PLP	potenciación a largo plazo
Na ⁺	sodio
NA	noradrenalina
NAC	núcleo amigdalóide cortical
O ₃	ozono
OHP	oxígeno hiperbárico
Pb	plomo
ppm	partes por millón
SNC	sistema nervioso central
SOD	superóxido dismutasa
SOL	sueño de ondas lentas
SP	sueño paradójico
UV	luz ultravioleta
V	vigilia