

134



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

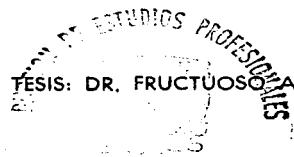
FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTO DE LA OXCARBAZEPINA EN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO ALTERADO POR CRISIS EPILEPTICAS INDUCIDAS POR ACIDO KAINICO.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
B I O L O G A
P R E S E N T A
CARMEN LEONOR MARTINEZ PARRA

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO



2002
FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



SECRETARÍA NACIONAL
DE EDUCACIÓN PÚBLICA
MEXICO

M. EN C. ELENA DE OTEYZA DE OTEYZA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

" Efecto de la oxcarbazepina en el ciclo vigilia-sueño alterado por crisis
epilépticas inducidas por ácido kaínico "

realizado por Carmen Leonor Martínez Parra
con número de cuenta 9311448-8 , quién cubrió los créditos de la carrera de Biología
Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

| | |
|-------------------|---|
| Director de Tesis | Doctor Fructuoso Ayala Guerrero |
| Propietario | Bióloga Fanny Elena Camacho Galvan |
| Propietario | Maestro en Ciencias Alfonso Salgado Benítez |
| Suplente | Doctora María Luisa Fanjul Peña |
| Suplente | Doctora María Eugenia Gonsebatt Bonaparte |

FACULTAD DE CIENCIAS
U. N. A. M.

Consejo Departamental de Biología



DOCTORA PATRICIA RAMOS MORALES
DEPARTAMENTO
DE BIOLOGIA

A mis padres, por todo el bienestar y el amor, que aunque cubierto,
se refleja en su mirar.

A mis hermanos: Guillermo, Amalia y especialmente a Israel,
que en cada momento esta en mi mente y corazón.

A Roberto por la serpiente, el confeti y los fuegos
artificiales.

A mis familiares y amigos, por su apoyo
incondicional.

Quiero agradecer a mi director de tesis el Dr. en C. Fructuoso Ayala Guerrero por su apoyo y paciencia.

A la M. en C. Graciela Mexicano Medina por su ayuda y comentarios en el enriquecimiento de este trabajo experimental.

Al Biol. Leonel Vargas Reyna por su asesoría técnica.

A mis compañeras y amigas Ivonne Espitia y Carmen Hernández.

Al Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación.

**Sueña, talismán querido,
sueña mi abeja y su edad;
sueña y si lo he merecido
sueña mi felicidad.**

Silvio Rodríguez.

INDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| 1 INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 1.1 EPILEPSIA..... | 3 |
| 1.1.1 Historia..... | 3 |
| 1.1.2 Concepto..... | 4 |
| 1.1.3 Etiología..... | 4 |
| 1.1.4 Tipos de epilepsia..... | 6 |
| 1.1.5 Epilepsia del lóbulo temporal | 8 |
| 1.1.6 Origen, propagación y terminación de la crisis convulsiva..... | 10 |
| 1.1.7 Neurotransmisión en la epilepsia..... | 12 |
| 1.2 MODELOS DE EPILEPSIA..... | 13 |
| 1.2.1 Tipos de modelos..... | 14 |
| 1.2.1.1 Modelos físicos..... | 15 |
| 1.2.1.1.1 Modelos naturales..... | 15 |
| 1.2.1.1.2 Modelos eléctricos..... | 16 |
| 1.2.1.2 Modelos químicos..... | 17 |
| 1.2.2 Ácido kaínico | 17 |
| 1.2.2.1 Dosis y aplicación..... | 18 |
| 1.2.2.2 Manifestaciones clínicas, eléctricas, histopatológicas y neuroquímicas después de la administración sistémica de AK..... | 20 |

| | | |
|---------|--|----|
| 1.2.2.3 | Importancia del AK como modelo experimental de la epilepsia del lóbulo temporal..... | 22 |
| 1.3 | FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS..... | 23 |
| 1.3.1 | Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos..... | 24 |
| 1.3.2 | Oxcarbapentina..... | 25 |
| 1.3.2.1 | Concepto..... | 25 |
| 1.3.2.2 | Mecanismos de acción..... | 26 |
| 1.3.2.3 | Dosis..... | 26 |
| 1.3.2.4 | Eficiencia..... | 27 |
| 1.3.2.5 | Efectos colaterales..... | 28 |
| 1.4 | CICLO VIGILIA-SUEÑO..... | 29 |
| 1.4.1 | Vigilia..... | 30 |
| 1.4.1.1 | Patrones conductuales..... | 30 |
| 1.4.1.2 | Patrones electroencefalográficos..... | 30 |
| 1.4.1.3 | Centros reguladores de la vigilia..... | 31 |
| 1.4.1.4 | Importancia de la vigilia..... | 31 |
| 1.4.2 | Sueño NoMOR..... | 31 |
| 1.4.2.1 | Patrones conductuales..... | 31 |
| 1.4.2.2 | Patrones electroencefalográficos..... | 32 |
| 1.4.2.3 | Centros reguladores del sueño NoMOR..... | 33 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.4.2.4 | Importancia del sueño NoMOR..... | 33 |
| 1.4.3 | Sueño MOR..... | 34 |
| 1.4.3.1 | Patrones conductuales..... | 34 |
| 1.4.3.2 | Patrones electroencefalográficos..... | 35 |
| 1.4.3.3 | Eventos tónicos y fásicos del sueño MOR..... | 35 |
| 1.4.3.4 | Otras consideraciones..... | 35 |
| 1.4.3.5 | Regulación del sueño MOR..... | 36 |
| 1.4.3.6 | Importancia del sueño MOR..... | 37 |
| 1.5 | ASPECTOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE LOS ESTADOS DE SUEÑO EN RATAS..... | 38 |
| 1.5.1 | Vigilia..... | 38 |
| 1.5.2 | Sueño de ondas lentas..... | 38 |
| 1.5.3 | Sueño MOR..... | 39 |
| 1.6 | SUEÑO Y EPILEPSIA..... | 39 |
| 1.6.1 | Efectos del sueño sobre la epilepsia..... | 40 |
| 1.6.2 | Efectos de la epilepsia sobre el sueño..... | 41 |
| 1.6.3 | Efectos de los antiepilépticos en el sueño..... | 42 |
| 1.7 | OBJETIVOS..... | 43 |
| 1.8 | HIPÓTESIS..... | 43 |

| | | |
|---|-------------------------|----|
| 2 | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 44 |
| 3 | RESULTADOS..... | 47 |
| 4 | DISCUSIÓN..... | 57 |
| | CONCLUSIÓN..... | 63 |
| | GLOSARIO..... | 64 |
| | REFERENCIAS..... | 65 |

RESUMEN.

La oxcarbazepina (OX) ejerce un efecto antiepiléptico sobre las crisis parciales complejas inducidas con ácido kainico (AK). Al mismo tiempo se espera un efecto protector en contra de la desorganización de los estados de vigilia, originada por la administración de éste neuroexcitador.

La organización del ciclo vigilia-sueño, bajo tres tratamientos (AK, 10mg/kg; OX, 100 mg/kg más AK y OX, 500 mg/kg más AK.) fue estudiado en ratas Wistar con electrodos implantados crónicamente, a fin, de obtener el registro electroencefalográfico (EEG), electromiográfico (EMG) y electro-oculográfico (EOG), que permitiera la observación y evaluación de los diferentes estados de vigilia.

En todos los estados de ciclo vigilia-sueño, para los tres tratamientos, el primer día se observó un incremento significativo ($p= 0.01$) del tiempo invertido en la vigilia (V), en consecuencia el sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (MOR) disminuyeron drásticamente.

Para los animales tratados con AK hay una recuperación lenta de la V (tercer día) y un incremento gradual del SOL (tercer día) y el sueño MOR (cuarto día), mientras que las ratas tratadas con el antiepiléptico incrementan la velocidad de recuperación de los estados de vigilia (V y SOL), sin embargo, el sueño MOR no logra alcanzar los tiempos basales en el cuarto día de registro.

Por otro lado la OX aumenta significativamente el tiempo de latencia a la primera crisis epiléptica, y disminuye la frecuencia de aparición de las crisis parciales secundariamente generalizadas, cuando es aplicada en una dosis alta.

En conclusión: La OX disminuye ligeramente la severidad de las crisis convulsivas en este modelo experimental, aumenta la velocidad de restauración de la V y del SOL, aunque, hay una fragmentación permanente en la densidad de sueño MOR.

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 EPILEPSIA.

1.1.1 Historia.

En el desarrollo histórico de la medicina, pocas enfermedades han acumulado tantas creencias erróneas, basadas en la superstición, prejuicio o ignorancia, como la epilepsia. En varios periodos de la historia, la epilepsia se ha considerado como signo de castigo o motivo de persecución, de hechizo, de posesión del demonio o como una enfermedad contagiosa (Rubio, 1997).

Este desorden neurológico, que hasta nuestros días, es muy estigmatizado, se sustenta en bases místicas. En África se cree que un espíritu se posesiona de un individuo o que el epiléptico se encuentra bajo el influjo de la luna. En otras partes se cree que el padecimiento se debe a algún alimento que la madre ingirió durante el periodo de gestación. Se ha atribuido, también, al desarrollo de algún acto pecaminoso como las relaciones incestuosas (Gelfand, 1974; citado por Rubio en 1997).

Debido a esto, los tratamientos propuestos se basaban más en supersticiones que en el método científico. Consecuentemente las personas que sufrían de epilepsia eran víctimas por un lado de su propio desorden fisiológico y por otro del estigma y tratamientos ocultos que les imponía la sociedad (Temkin, 1945). A mediados del siglo XIX, uno de los más reconocidos neurocientíficos, Hughlings Jackson de Londres, se refiere a la epilepsia como un desorden asociado con convulsiones generalizadas las cuales creía era el resultado de disturbios en la medula oblongada. Jackson reconoce la existencia de ataques epilépticos parciales

localizados en un sitio de origen en áreas discretas de la corteza cerebral y establece una aproximación científica al fenómeno epiléptico (Engel, 1995).

1.1.2 Concepto.

Hoy en día la palabra "epilepsia" es usada para referirnos a una clase de desordenes convulsivos, definidos como una condición neurológica crónica caracterizada por ataques epilépticos recurrentes. Los ataques epilépticos pueden ser definidos a su vez como la manifestación clínica (síntomas y signos) de una actividad excesiva, hipsincrónica y autolimitada de las neuronas localizadas predominantemente en la corteza cerebral (Engel, 1995). El fenómeno es el resultado de una alteración del equilibrio que debe existir entre los estímulos inhibitorios y los excitatorios que determinan la descarga neuronal normal (Rubio, 1997). Según la "Commission on classification terminology of the International League Against Epilepsy" la epilepsia es entonces un desorden cerebral intrínseco en el cerebro, derivado de una tendencia hereditaria o debido a un insulto inicial, en la cual una porción del cerebro se presenta eléctricamente inestable.

1.1.5 Etiología.

Según la "Commission on classification terminology of the International League Against Epilepsy" (1981), existen muchos factores que determinan que un individuo pueda presentar un ataque epiléptico o una condición epiléptica. Los desordenes

epilépticos se consideran regularmente como condiciones transmitidas genéticamente (idiopáticos o epilepsias primarias) o consecuencias de disturbios cerebrales específicos (sintomático o epilepsias secundarias).

De tal forma que la naturaleza multifactorial de la epilepsia se puede empaquetar en tres categorías de causa: a) factores de predisposición no específicos que determinan genéticamente el umbral de epilepsia, b) disturbios epileptogénicos específicos, los cuales causan una epilepsia crónica en individuos susceptibles y c) los factores de precipitación, que son perturbaciones endógenas o exógenas que evocan ataques epilépticos en tiempos puntuales (Engel, 1989; citado por Engel, 1995).

Los factores genéticos tienen un gran impacto en la condición epiléptica por lo menos de tres formas: a) se presenta cuando el umbral epiléptico o la susceptibilidad puede ocasionar en el cerebro algún disturbio epileptogénico b) las epilepsias idiopáticas son síndromes hereditarios específicos asociados con ataques característicos pero no con anomalías estructurales o con déficit neurológicos y c) desordenes genéticos severos tal como la esclerosis tuberosa y la fenilcetonuria que originan disturbios bioquímicos o estructurales en el cerebro, los cuales provocan estos ataques (Engel, 1995).

El umbral de la epilepsia es un fenómeno dinámico el cual en parte es determinado genéticamente pero puede ser alterado por factores ambientales, incluyendo daño cerebral y agentes farmacológicos. El umbral varía con el ciclo vigilia-sueño y puede cambiar en la mujer durante el ciclo menstrual (Engel, 1995).

Los disturbios epileptogénicos específicos, con etiología conocida, pueden dar como resultado ataques epilépticos en un individuo con un umbral de epilepsia bajo, o pueden no traer consecuencias en individuos con un umbral alto (Engel 1995). Algunas de las causas de estos tipos de disturbios son: las enfermedades neurológicas intracraneales como traumas craneales (contusión cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural), tumores intracraneales, enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, toxemia gravídica, encefalopatía), infecciones intracraneales (meningitis, encefalitis, absceso cerebral), enfermedades cerebrales perinatales (hipoxia, isquemia, hemorragia), enfermedades cerebrales degenerativas o desmielinizantes, y alteraciones metabólicas como la hiponatremia, la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipoglucemia (Aguayo, 1991).

Entre los factores de precipitación se encuentra la ingesta de alcohol, la fiebre y la privación del sueño, algunos individuos tienen una sensibilidad específica a factores de precipitación particulares como la luz intermitente o estímulos imprevistos (Engel, 1995).

1.1.4 Tipos de epilepsia.

El sello electrofisiológico característico de la epilepsia es la descarga espigonda EEG interictal, la que se conoce por modelos experimentales y en pacientes con epilepsia, que reflejan una hiperpolarización y depolarización anormal de la membrana, evento que ocurre sincrónicamente en muchas neuronas en la región

epileptogénica. La espiga EEG se forma por suma de cambios de despolarización paroxística excitatoria, la onda lenta EEG es formada por la suma de potenciales hiperpolarizantes inhibitorios (Matsumoto, 1964; Engel, 1995).

La "Commission on classification terminology of the International League Against Epilepsy", en 1981 dividió los eventos ictales en dos grandes grupos, los generalizados (que comienzan simultáneamente a ambos lados del cerebro) y aquellos que son parciales (que comienzan en sólo una parte de un hemisferio).

Los ataques generalizados son aquellos donde la primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. Están divididos a la vez en eventos ictales convulsivos representados por convulsiones tónico-clónicas, convulsiones clónicas y convulsiones tónicas; y los eventos ictales no convulsivos que incluyen ataques de ausencia atípicos y típicos, así como ataques mioclónicos, ataques atónicos y ataques tónicos breves (Gloor, 1988; Engel, 1995).

Los ataques parciales son aquellos donde el primer evento clínico y electroencefalográfico señala una activación de un grupo neuronal en uno o en ambos hemisferios. Se dividen en simples cuando se conserva la conciencia y complejos cuando la conciencia se pierde. Los signos y síntomas de los ataques parciales están determinados por la función de la corteza involucrada en la descarga ictal (Engel, 1995).

La "Commission on classification terminology of the International League Against Epilepsy" (1981) indica que tanto los ataques generalizados como los parciales están divididos en idiopáticos y sintomáticos.

1.1.5 Epilepsia del lóbulo temporal.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más devastadora de epilepsias comúnmente presentada en la población adulta, los ataques involucran pérdida de conciencia, el cual limita las funciones normales del individuo y lo expone a un constante daño corporal (González-Maciel *et al*, 2000). Este tipo de epilepsia es farmacológicamente intratable y esta asociada a la pérdida de neuronas del hipocampo, uncus y amígdalas (Wuerthele *et al*, 1978; Ben-Ari *et al*, 1979; González-Maciel *et al*, 2000).

Las crisis epilépticas originadas en el lóbulo temporal se manifiestan por presentar síntomas sensoriales (visuales, sensitivos, olfatorias y gustatorios), síntomas mentales (conciencia dudosa, déjà-vu y alucinaciones), síntomas viscerales (sensaciones epigástricas, movimientos masticatorios con salivación y automatismos orales) y síntomas somatomotores (movimientos tónicos-clónicos) (Rubio, 1997; Ben-Ari *et al*, 1985).

La ELT esta caracterizada por la presencia de ataques parciales complejos que se originan en el sistema límbico, se sabe están involucradas la formación hipocampal y el complejo amigdoileo (Ben- Ari *et al*, 1985). Estos ataque pueden evolucionar hasta convertirse en ataques generalizados secundarios tónico-clónicos (French *et al*, 1993; Hellier, 1998). La ELT se debe generalmente a un insulto inicial (convulsiones febriles, trauma, estatus epilepticus, etc.), y la consecuencia es el establecimiento de ataques recurrentes que ocurren después de un periodo de latencia que puede abarcar de 5 – 10 años (French *et al*, 1993; Spencer y Spencer,

1994; Mathern *et al*, 1995; Hellier, 1998). Las características de los ataques en la ELT son que estos pueden ocurrir de manera azarosa o en grupo con intervalos variantes (French *et al*, 1993; Hellier, 1998; Comision on Classification and Terminology of International League Against Epilepsy, 1981). En algunos pacientes con ELT hay un incremento progresivo en la frecuencia de los ataques que pueden ocurrir como parte de una epilepsia crónica (Hellier, 1998) hasta llegar a ser refractaria con el uso de medicamento anticonvulsivos (Engel, 1989 citado por Hellier, 1998). Estudios clínicos han demostrado que los ataques epilépticos son más frecuentes durante los estados de quiescencia (relajación) que cuando los individuos se encuentran en actividad (Nakken *et al*, 1990; Hellier y Dudek, 1999), los mecanismos responsables de un aumento de frecuencia de ataques espontáneos durante periodos de inactividad son desconocidos (Hellier y Dudek, 1999). La mayoría de los estudios comparativos han mostrado un efecto diurno en la aparición de ataques, siendo éstos más frecuentes durante la fase de luz. (Bertram y Cornett, 1994; Quigg *et al*, 1998; Hellier y Dudek, 1999).

Debido a la agresividad de los ataques producidos por la ELT, se ha buscado como alternativa, la intervención quirúrgica de las zonas involucradas en el evento epileptogénico, sin embargo, a pesar de que la cirugía puede ayudar a detener o curar las crisis, existen muchas secuelas que no se pueden revertir, como son los problemas cognitivos, la segregación social, las alteraciones de la personalidad, además que al extirpar el tejido epileptogénico existe un gran daño intelectual y déficit de memoria (Del Valle *et al*, 1997).

La resección quirúrgica del hipocampo y de estructuras límbicas asociadas (uncus y amígdala) es frecuentemente una opción necesaria para tratamientos de epilepsias crónicas (Spencer y Spencer, 1994).

La ELT es un síndrome progresivo (French *et al*, 1993;), donde posiblemente "ataques engendren ataques" (Gowers, 1985; citado por Hellier, 1998), de aquí la importancia de su estudio y su manejo clínico.

1.1.6 Origen, propagación y terminación de la crisis convulsiva.

Existen varios eventos patológicos que contribuyen a la conversión de una actividad neuronal normal en una de descargas interictales, estos procesos incluyen alteraciones en el balance entre las corrientes de entrada hacia el interior de la célula de calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^{+}) y las de salida de potasio (K^{+}), la desinhibición y el incremento de la amplitud o la duración sumadas del potencial presináptico excitatorio (EPSP), así como cambios tróficos a largo plazo en una determinada población de neuronas.

Al iniciarse una crisis epiléptica, hay una depolarización en un grupo de neuronas alteradas, la depolarización activa los ingresos de Ca^{2+} y Na^{+} y la salida de K^{+} , el cambio en el balance entre las corrientes de entrada y de salida en las células susceptibles genera los brotes de depolarización que se manifiestan eléctricamente como la espiga epiléptica.

Se sabe que la crisis se propaga a través del cerebro en vías conocidas de proyección, a partir del foco epileptógeno. Los cambios intracelulares que llevan a la involucración de una neurona normal en la propagación de una crisis mayor son: la pérdida de respuestas hiperpolarizantes, la depolarización gradual de la neurona y un incremento en la pendiente de conductancia, de Ca^{++} y Na^+ , que lleva a una inactivación de la espiga de descarga neuronal. Es probable que grandes corrientes de ingreso de Ca^{++} a la célula representen el papel más importante en este proceso. En el estado de inactivación de espiga, los axones de tales células exhiben brotes repetitivos de alta frecuencia, que son proyectados hacia las siguientes células de relevo. De esta manera las crisis de descarga pueden diseminarse para involucrar partes importantes a todo el cerebro.

Existen varios mecanismos involucrados en la terminación de las crisis. Así que en un grupo de neuronas, las depolarizaciones celulares sostenidas, son seguida por hiperpolarización post-ictal. Se ha propuesto que la hiperpolarización se debe a un bombeo electrogénico en las membranas de la neurona y glía, intentando retornar los ambientes iónicos intra y extracelulares, a su estado normal. Con el retorno del potencial de reposo de la membrana después de la hiperpolarización post-ictal, existe una lenta recuperación del EPSP y del potencial post-sináptico inhibitorio (IPSP) a su estado normal (Otero, 1991).

1.1.7 Neurotransmisión en la epilepsia.

Existen evidencias que indican la participación directa de neurotransmisores durante las crisis epilépticas, entre ellos se encuentran el glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA).

El receptor de GABA esta formado por cinco subunidades proteicas, cada una de las cuales tiene cuatro regiones transmembranales y en el centro un canal para cloro (Cl^-). El complejo receptor-ionóforo de Cl^- deja pasar este anión como respuesta a la un ión del GABA y la neurona se hiperpolariza.

Existen cuatro tipos de receptores al glutamato, tres de ellos están acoplados a un canal iónico, y el cuarto esta asociado a la síntesis de segundos mensajeros. Los primeros incluyen al receptor tipo NMDA que reconoce al N-metil-D-aspartato y dos que no reconocen al NMDA (no-NMDA), sino al kainato y al AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoaxazol-4-propionato). Existen diferencias entre ambos receptores, así que los primeros tienen canales a Ca^{++} y los segundos a K^+ y Na^+ . Además, el receptor NMDA presenta varios sitios de reconocimiento a diversos ligandos, un agonista natural, el glutamato y uno de esos sitios es de tipo alostérico y reconoce específicamente a la glicina, de modo que cuando éste aminoácido se une, facilita la apertura del canal de Ca^{++} como respuesta a la unión del glutamato.

La unión del glutamato a sus receptores produce dos tipos de respuestas: la apertura de canales de Ca^{++} asociadas al receptor NMDA o de los canales de Na^+ asociados al receptor no-NMDA. En el primer caso la célula aumenta su excitabilidad y genera los potenciales de Ca^{++} , y en el segundo la neurona se despolariza, lo cual

trae como consecuencia la apertura de los canales de Ca^{++} sensibles a cambios de voltaje de la membrana y la entrada de éste ión aumenta más la excitabilidad (revisión de Tapia, 1992).

Cabe mencionar que una alteración en la transmisión sináptica inhibitoria GABAérgica o en la excitadora glutamatérgica puede jugar un papel importante en el desencadenamiento de alguna forma de epilepsia (Meldrum, 1995). Una disminución en la primera, un incremento en la segunda, o bien, ambas pueden dar lugar a una hiperexcitabilidad neuronal que conduzca a descargas paroxísticas (Tapia y Massieu, 1997).

1.2 MODELOS DE EPILEPSIA.

Las consideraciones éticas y las limitaciones en el estudio de la epilepsia en humanos han hecho apropiada la utilización de los modelos animales (Hellier, 1998), de los cuales se ha derivado gran parte del conocimiento a cerca de éste trastorno (Fisher, 1989; González-Maciel *et al*, 2000).

Los modelos experimentales de epilepsia han sido fundamentales para la investigación de los mecanismos neuronales básicos implicados en la generación, propagación y supresión de las crisis epilépticas; también han contribuido a la evaluación de fármacos anticonvulsivos y han ayudado a elucidar los mecanismos neuronales en condiciones normales y su relación con la regulación de la excitabilidad del sistema nervioso central y de la actividad motora.

El modelo experimental ideal debe reunir los siguientes criterios: a) Debe tener un control experimental del tamaño y aspecto morfológico de la lesión epileptogénica, b) Las alteraciones patológicas deben ser mínimas, c) Las crisis se deben controlar en términos de su aparición y del tiempo en que aparezcan, d) Después de un tiempo, se observaran crisis espontáneas crónicas (Solis *et al*, 1997).

1.2.1 Tipos de modelos epilépticos.

Los modelos epilépticos se pueden clasificar en: Modelos *in vivo* en los cuales se utilizan animales de experimentación vivos donde se reproducen de alguna forma las crisis epilépticas y los modelos *in vitro* como los estudios en rebanadas de cerebro provenientes de biopsias humanas (Prince *et al*, 1981) o de animales y el cultivo de células nerviosas (Solis *et al*, 1997).

En función del grado de similitud con la enfermedad humana, se han descrito tres categorías de modelos animales. El isomorfo: donde los síntomas clínicos y paraclínicos son idénticos a los observados en el hombre. Predictivo: donde los síntomas tienen un perfil farmacológico similar al de la afección estudiada y homólogo: que depende de las mismas causas y mecanismos que la patología humana (Brailowsky *et al*, 1997).

De acuerdo a la naturaleza del mecanismo utilizado para la inducción de epilepsia, éstos modelos animales se pueden agrupar en dos categorías principales: Físicos y químicos (Modificado de Velasco *et al*, 1997).

Físicos:

- a) Eléctricos: cuando las estimulaciones se producen eléctricamente.
- b) Naturales: donde se utilizan cepas mutantes, que por medio de alguna estimulación (auditiva, luminosa u olfativa) desencadenan crisis convulsivas.

Químicos:

- a) Inducidos por la administración sistémica de compuestos.
- b) Producida por la aplicación tópica de sustancias.

1.2.1.1 Modelos Físicos.

Los modelos experimentales inducidos por agentes físicos pueden afectar receptores sensoriales o afectar directamente áreas encefálicas (Solis *et al*, 1997).

1.2.1.1.1 Modelos naturales.

Los principales modelos naturales de epilepsia en cepas mutantes de animales son el papión *Papio papio* (Velasco *et al*, 1997), que presenta crisis convulsivas reflejas por la estimulación luminosa intermitente, a la frecuencia optima de 25 Hz, provocando mioclonias bilaterales (Brailowsky *et al*, 1997); el gerbo mongoliano *Meriones unguiculatus* puede presentar convulsiones por fotoestimulación o por estrés (Velasco *et al*, 1997); en diversas especies de

roedores, cobayos ratones, ratas, hámsteres, así como en conejos y perros las crisis epilépticas aparecen progresivamente durante el desarrollo y persisten hasta la muerte, se transmiten genéticamente (Marescaux *et al*, 1992; citados por Brailowsky *et al*, 1997), además, estos animales pueden ser sensibles al sonido de fuerte intensidad provocando uno o varios episodios de carrera repentina seguida de una crisis (Brailowsky *et al*, 1997).

1.2.1.1.2 Modelos eléctricos.

En el hombre, como en el animal de experimentación, la estimulación eléctrica del tejido cerebral produce actividad convulsiva.

El Kindling (estimulación eléctrica repetida de baja intensidad) consiste en el aumento progresivo de la posdescarga, aparición de espigas interictales y cambios conductuales que culminan con la aparición de crisis convulsivas generalizadas, con aparición espontánea. Muestra una evolución y morfología similar en el registro electroencefalográfico y en los aspectos conductuales de pacientes con crisis parciales complejas con posible origen del lóbulo temporal (Goddard *et al*, 1969; Fitz *et al*, 1979).

El Kindling puede ser provocado en varias estructuras cerebrales (amígdala, corteza piriforme, bulbo olfatorio, hipocampo, etc.), el número de estimulaciones requeridas para el Kindling depende de la estructura anatómica que se quiere estimular (Solis *et al*, 1997).

1.2.1.2 Modelos químicos.

Los compuestos convulsionantes han sido una herramienta útil para entender cómo el cerebro genera los eventos eléctricos y conductuales de las crisis epilépticas.

Las sustancias químicas convulsivas se pueden definir por su mecanismo de acción. La mayoría de ellas son antagonistas de la transmisión GABAérgica y tienen un sitio de acción en el receptor GABA o en su canal asociado. Los fármacos pueden bloquear de manera selectiva la inhibición postsináptica inducida por GABA. (Solis *et al*, 1997), asimismo bloquean los cambios de conductancia del cloro y bloquean también la liberación de GABA.

Por otro lado, como mecanismo de acción esta el aumento en la transmisión glutamérgica de algunas sustancias convulsionantes como los agonistas del NMDA y el ácido kaínico, que administrados por vía intraperitoneal o sistémica provocan crisis con actividad electroencefalográfica bien definida.

1.2.2 Ácido kaínico.

El ácido kaínico (AK que significa el fantasma del océano literalmente del japonés) fue aislado hace más de cuatro décadas del alga *Digenea simples*, la cual había sido muy utilizada después de la guerra para erradicar la ascariasis (Ben-Ari, 1985).

El AK es un análogo estructural al glutamato que posee una potente acción neuroexcitatoria (Wuerthele *et al* 1978), por lo cual ha llegado a ser una herramienta

importante para estudiar las funciones relacionadas con la transmisión de aminoácidos excitatorios en invertebrados y mamíferos durante los últimos 20 años. Hoy en día el ácido kaínico es considerado uno de los más potentes compuestos excitatorios. Existen dos propiedades por las cuales ha tenido una gran importancia en la investigación de la neurociencia en los últimos 15 años. En primer lugar la inyección local en alguna área del cerebro produce lesiones, además de presentar una potente acción convulsiva cuando es aplicado sistémicamente, dentro del fluido cerebrospinal o localmente en áreas límbicas del cerebro (Nadler *et al*, 1890^a; citado por Sperk, 1994).

1.2.2.1 Dosis y aplicación.

En la mayoría de los estudios para la inducción de ataques epilépticos se han utilizado ratas. Solo en muy pocos estudios se han utilizado otras especies animales, como gatos, ratones y monos.

La inyección intracerebral local de ácido kaínico en dosis de 1-2 μg en algunas áreas del cerebro producen daño neuronal en el sistema límbico (Ben-Ari *et al*, 1979; Schowb *et al*, 1980; Sperk, 1994). Dosis de 0.5-2 μg han sido usadas para producir ataques límbicos por aplicación local en el hipocampo (Nelson *et al*, 1980; Sperk, 1994) o en la amígdala (Jellestad y Grahnstedt, 1985; Tanaka *et al*, 1992). La inyección local de dosis más bajas de ácido kaínico (10-40 ng) en varios sitios cerebrales de la rata traen como resultado cambios de comportamiento muy pronunciados, incluyendo ataques límbicos después de la inyección en el hipocampo,

en la corteza piriforme profunda, en la amígdala y en la sustancia nigra (French *et al*, 1982; Piredda y Gale, 1985; Berger *et al*, 1989; Sperk, 1994). La aplicación intracerebroventricular puede traer como consecuencia la eliminación de células piramidales CA3 además de otras neuropatologías (Nadler *et al*, 1978; Sperk, 1994).

La forma más conveniente de aplicar ácido kaínico es la vía sistémica, las dosis de 8-12 mg/kg aplicadas de manera subcutánea, intraperitoneal o intravenosa traen como resultado la aparición de ataques epilépticos agudos en la rata (Ben-Ari *et al*, 1981; Sperk, 1994). La baja viabilidad del ácido kaínico puede atribuirse a respuestas diferenciales de las distintas cepas de ratas, su sexo, su edad y peso. Así por ejemplo las ratas de la cepa Wistar responden a dosis más bajas y con una latencia más corta que la Long-Evans o la Sprague-Dawley (Golden *et al.*, 1991; Sperk, 1994). Cabe destacar que las ratas más viejas (12 a 25 meses) responden a dosis más bajas de ácido kaínico aplicado subcutáneamente, que aquellas más jóvenes (5 a 6 meses de edad) (Wozniak *et al*, 1991; Dawson y Wallace, 1992; Sperk, 1994).

Por otro lado el peso de la rata es un factor importante para la respuesta al fármaco convulsivo, de tal forma que ratas con pesos corporales de más de 370g, tienen una alta vulnerabilidad a dosis bajas de ácido kaínico (8 mg/kg), el cual es capaz de producir ataques epilépticos agudos.

Cabe mencionar que de las ratas a las que se les induce epilepsia con ácido kaínico, solo el 10% llegan a morir y en general se obtiene un alto grado de sobrevivencia (Sperk, 1994).

1.2.2.2 Manifestaciones clínicas, eléctricas, histopatológicas y neuroquímicas después de la aplicación sistémica de AK.

La administración sistémica del ácido kaínico en dosis apropiadas produce varios signos motores, incluyendo ataques convulsivos (Ben-Ari, 1985).

Los signos motores han sido divididos en distintas fases. La primera se presenta 5 minutos después de la inyección, el animal asume una postura catatónica marcada con mirada fija, éste comportamiento persiste por alrededor de una hora, pero puede ser enmascarado por otros síntomas neurológicos tardíos. Después de 15 a 30 minutos las ratas exponen movimientos masticatorios, mioclonias y giros bruscos de la cabeza, así como numerosas e intermitentes sacudidas de perro mojado, que presentan una frecuencia de 7 a 8 por minuto. Este comportamiento dura de 30 minutos a 1 hora para luego ser cubierto por ataques generalizados. La siguiente fase comienza alrededor de una hora después de la administración del ácido kaínico, se caracteriza por la presencia de ataques motores individuales que comienzan a generalizarse. De 90 a 120 minutos después aparecen severos ataques límbicos que involucran al cuerpo entero y que causan la pérdida del control postural. Este comportamiento es acompañado por una fuerte salivación, así como la producción de espuma que después se mezcla con sangre. Dependiendo de la ruta de aplicación del ácido kaínico las crisis convulsivas presentadas adquieren diferentes grados de severidad.

Eventualmente cada ataque epiléptico límbico puede culminar en un *estatus* epiléptico límbico que dura varias horas y el cual trae consecuencias histopatológicas en regiones cerebrales susceptibles (Ruth, 1981). Dos o tres horas después de la

administración de ácido kaínico los ataques comienzan a declinar y los animales quedan exhaustos. En algunos animales es posible observar agitación, giros sobre sí mismos y saltos durante el periodo general de convulsiones después de la terminación del estatus epilepticus. El número de sacudidas de perro mojado, así como la ocurrencia y severidad de los ataques epilépticos depende de la dosis de ácido kaínico administrado (Sperk, 1994).

La actividad electrográfica en ratas tratadas con ácido kaínico esta relacionada fuertemente con los cambios de comportamiento observados, de aquí que se hayan descrito tres fases de cambios electrográficos: a. descargas paroxísticas en el hipocampo, b. su evolución hacia estructuras límbicas, amígdala, y c. Generalización hacia estructuras no límbicas; que corresponden a las anormalidades de comportamiento: Mirada fija, ataques límbicos individuales y *status epilepticus* respectivamente.

Después de la aplicación de AK hay notable perdida neuronal en hipocampo, amígdala, lóbulo piriforme, septum, tálamo medial, etc.(Ben-Ari, 1985). Cabe mencionar que algunas poblaciones neuronales presentan una mayor sensibilidad al AK que otras (Ben-Ari *et al*, 1979; Ben-Ari, 1985).

Los cambios neuroquímicos después de la aplicación de AK incluyen una reducción significativa de la actividad enzimática de la glutamato descarboxilasa, y por lo tanto un incremento del glutamato, además de hay un efecto directo en las neuronas GABAérgicas y como consecuencia una reducción de los mecanismos de inhibición (Ben-Ari, 1985).

1.2.2.3 Importancia del AK como modelo de epilepsia del lóbulo temporal.

Un modelo animal óptimo debe producir fácil y eficientemente (con bajo rango de mortandad, y alto porcentaje de animales con ataques espontáneos recurrentes) las características anatómicas, electrográficas y de comportamiento de la epilepsia del lóbulo temporal en humanos (Hellier, 1998).

Para considerar un modelo como representativo de la ELT en humanos debe cumplir las siguientes características: a. el hipocampo, la amígdala y otras estructuras límbicas deben jugar un papel importante en la generación de la sintomatología, b. Deben producirse patrones de daño cerebral similares a los presentados en ELT, c. Deben producirse ataques espontáneos y repetidos en el lóbulo temporal, y d. debe ser relativamente resistente a los antiepilépticos como el caso de la ELT en humanos (Ben-Ari, 1985).

En general existen dos tipos de tratamientos por medio de los cuales es posible generar en modelos animales la ELT humana: a) estimulación eléctrica en las estructuras límbicas, y b) inyección de químicos neurotóxicos. Ambos métodos son artificiales y pueden traer efectos colaterales. La estimulación eléctrica causa una activación de manera sincrónica e intensa de las neuronas y puede traer consigo efectos secundarios (lesiones), del mismo modo se presentan efectos neurotóxicos con tratamientos de químicos (Hellier, 1998).

Es de particular interés el uso del ácido kaínico (KA), un análogo al neurotransmisor excitatorio glutamato, que causa actividad epiléptica persistente y espontánea, así como un patrón diseminado de daño cerebral. El AK, por razones desconocidas, tiene un efecto tóxico prominente especialmente en el hipocampo

cuando es inyectado sistémicamente, también suele presentarse daño neuronal en regiones alejadas del hipocampo (Ben-Ari, 1979; González-Maciel *et al*, 2000). Las lesiones en el hipocampo puede considerarse que representan un patrón de daño celular límbico que puede ocurrir cuando se presenta un estatus epilepticus clínico (Nadler, 1978; González-Maciel *et al*, 2000).

1.3 FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

En la búsqueda de un tratamiento contra la epilepsia se han probado una gran variedad de fármacos. Así Locock introdujo con éxito los bromuros en 1857, los cuales presentan un excelente efecto antiepileptico, pero con un gran inconveniente: su toxicidad.

En 1912 Hupmann informó de la superioridad de los fenobarbitúricos sobre los bromuros en el tratamiento de la epilepsia. Para 1938 Merritt y col. encontraron el impresionante efecto de la difenilhidantoína, que fue seguido por las síntesis de otras hidantoínas, así como por el llamado barbital.

La siguiente serie de compuestos estuvo constituida por las oxazolindionas, seguidas por las succinimidas, que fueron aceptadas e incorporadas rápidamente en la clínica, sin embargo, su empleo se vio limitado por los efectos adversos.

Luego, para 1952 se encontró un nuevo fármaco, llamado primidona, análogo al fenobarbital, y que en los últimos años ha ganado popularidad como antiepileptico.

En los 60 aparecen las llamadas benzodiazepinas que presentan un gran espectro de acción en las crisis convulsivas, siendo estas utilizadas con mucha frecuencia en la práctica clínica.

A partir de la aparición de los primeros medicamentos con acción antiepiléptica, estos han sido modificados en sus diversas estructuras, tratando de mejorar la eficacia anticonvulsiva y disminuir los efectos colaterales. Así, se ha llegado a disponer de un gran número de fármacos útiles para el tratamiento de los diferentes tipos de epilepsias. Sin embargo, no se ha conseguido aún el producto ideal, eficaz en el control de la enfermedad y carente de efectos secundarios indeseables (Carvajal y Meza, 1997).

1.3.1 Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

Los principales sistemas de neurotransmisión que se alteran en la epilepsia son: decremento del sistema GABAérgico o activación del sistema glutaminérgico y por ende modificación de la homeostasis iónica neuronal, sobre todo la del Ca^{++} y Na^{+} .

Basados en la descripción de los mecanismos que dan lugar a un evento epileptogénico, es posible entender la manera en que actúan los fármacos anticonvulsivos.

Es aceptado que el mecanismo GABAérgico es crucial para la prevención de la actividad epileptiforme; para lograr un incremento en ésta inhibición es posible: 1. Facilitar la síntesis de GABA y su liberación a la sinapsis, 2. Decrementar su recaptura, 3. Inhibir su catabolismo y 4. Activar los receptores del GABA (Martínez y Mandel, 1997). Algunos de los antiepilépticos que potencian de alguna manera la acción GABAérgica son: el fenobarbital que prolonga la apertura de los canales de cloro, el gabapentil que incrementa el tiempo de recaptura del GABA además de

inhibir a la GABAtransaminasa, la tiagabina que incrementa la concentración sináptica de GABA y el Valproato inhibe la degradación enzimática del GABA (Meldrum, 1996; Sammaritano y Sherwin, 2000).

La excitación del sistema nervioso se produce principalmente por el sistema NMDA, en consecuencia la hiperexcitabilidad que caracteriza a las crisis epilépticas se pueden controlar al disminuir la síntesis del glutamato o su liberación, tal como lo hace la lamotrigina; es posible, bloquear la excitación sináptica mediada por los receptores del glutamato a través de un antagonista, entre los cuales se encuentran los derivados del ácido 2-amino, 5-fósforo valérico (Martínez y Mandel, 1997).

Existen antiepilépticos como el valproato, la difenilhidantoína, la carbamazepina y la oxcarbazepina (Wamil *et al*, 1994; Beydoun *et al*, 2000) que actúan, reduciendo la frecuencia de potenciales de acción dependiente de Na^+ (Dichter, 1998), aumentando su dependencia del voltaje y reduciendo la velocidad de recuperación de los canales de Na^+ .

En adición a su efecto como bloqueadores de canales de Na^+ la mayoría de los antiepilépticos disponibles alteran los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje (Martínez y Mandel, 1997).

1.3.2 Oxcarbazepina.

1.3.2.1 Concepto.

La oxcarbazepina (OX, 10,11-dihidro-10-oxo-carbamazepina) es un análogo a la carbamazepina (CX) en el cual un grupo ceto ha sido añadido a la posición 10 del anillo de azequina (Rogawski y Porter, 1990). La OX es un componente lipofílico

neutral con poca solubilidad acuosa. Este compuesto, en humanos, es transformado de forma inmediata al principal metabolito activo: Derivado 10-monohidroxido (MHD) (10,11,dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo(d,f)azepina-5-carboxamida) (Tecoma,1999).

La OX en comparación a la CX muestra la misma eficacia con la ventaja que la OX presenta un menor grado de efectos colaterales (Schwabe, 1994).

1.3.2.2 Mecanismos de acción.

La OX y su metabolito (MHD) suprimen las descargas repetidas de alta frecuencia de los potenciales de acción dependientes de sodio (Tecoma, 1999; Wamil,1994) y parecen tener un efecto adicional en la actividad dependiente de potasio (Tecoma, 1999), por otro lado, la OX por sí sola interactúa con los canales de Ca^{++} tipo-L. Siendo estas características las responsables de su enorme valor antiepiléptico.

Cabe mencionar que la muestra racémica de MHD puede ser separada en sus enantiomeros D(+) y L(-) teniendo un perfil anticonvulsivo similar (Schmutz *et al*, 1994).

1.2.2.3 Dosis.

En monoterapia en adultos se puede comenzar con una dosis baja de 300 a 600 mg/día, incrementando lentamente hasta alcanzar 900 a 3000 mg/día, dividido en dos o tres dosis; en niños se puede comenzar con 10 mg/kg/día hasta alcanzar un máximo de 30 mg/kg/día (Tecoma,1999).

Gracias a la vida media del metabolito activo derivado de la OX (de 10 a 11 hr.) es posible que la dosis diaria se distribuya dos o tres veces al día, cabe mencionar que la dosis es de aproximadamente 50% más alta que la administrada en el tratamiento con CX (Schwabe, 1994).

La ausencia de interacción de la OX con otros medicamentos (Blum, 1998), tiene un valor especial en pacientes que requieren más de un fármaco antiepiléptico para obtener un resultado terapéutico satisfactorio (Schmutz *et al*, 1994) permite, así, su uso en politerapia, sin causar toxicidad.

Maciel-González y colaboradores en el 2000 utilizaron una dosis de OX de 100 mg/kg en ratas de la cepa Wistar, para un modelo experimental de epilepsia del lóbulo temporal, obteniendo una ligera disminución de las crisis convulsivas.

1.3.1.4 Eficiencia.

Una de las ventajas que ofrece el uso de la OX en el tratamiento de crisis convulsivas es que no presenta un metabolismo oxidativo (Schwabe, 1994) por lo cual es un débil inductor de enzimas microsomales hepáticas (Wagner y Schmidt, 1987; citados por Rogawski y Porter, 1990), de aquí, que resulte más fácil su utilización en politerapia y presenta menos efectos en los niveles de otros fármacos u hormonas que son metabolizadas en el hígado (Rogawski y Porter, 1990).

Evita la producción de epóxido de carbamazepina con el cual se eliminan algunos de los efectos secundarios, que se cree son causados por este metabolito, como náuseas, dolor de cabeza, mareo, somnolencia y temblores (Patsalos *et al*, 1985)

Por otro lado las reacciones alérgicas en la piel son menos frecuentes en el tratamiento con OX que con su análogo la CX (Dam *et al*, 1989).

Finalmente, cabe mencionar que el uso de la OX mantiene los niveles de colesterol (Blum, 1998), no presenta los efectos sutiles de la CX en la función tiroidea (decremento de los niveles de la hormona tiroidea en la circulación) ni los efectos en la función diastólica cardíaca (Isojarvi *et al*, 1995).

1.3.1.5 Efectos colaterales.

En general, se puede decir que los pacientes tratados con la OX desarrollan tolerancia (Beydoun *et al*, 2000) y que los efectos colaterales mostrados por la CX se reducen considerablemente cuando esta es sustituida por la OX. Solo en algunas ocasiones los individuos en este tratamiento pueden presentar náuseas, anorexia y alteraciones eufóricas (Blum, 1998).

La hiponatremia resulta del consumo tanto de la OX como de la CX y puede ser causada por un incremento en la secreción de la hormona antidiurética o por un incremento en la sensibilidad de los tubulos renales a la acción de la hormona antidiurética (Van Amelsvoort *et al*, 1994; Blum, 1998).

1.4 CICLO VIGILIA-SUEÑO.

Una de las más importantes características de los organismos vivos sobre la tierra es la capacidad de cambiar su comportamiento durante el día o en base al nictémero. Muchos animales están activos o despiertos durante ciertas horas del día y se mantienen inactivos (descansando y/o durmiendo) en otros momentos. Los cambios diarios en el estilo de vida están influenciados directamente por el ambiente físico del organismo, así como, por su medio interno.

Los organismos adaptados tanto en su comportamiento como fisiológicamente conocen el desafío asociado con los cambios diarios en el ambiente externo, de tal manera que existe una sincronización de los organismos con el ambiente circundante. El más obvio ejemplo de la adaptación al ambiente físico, es encontrar que muchos animales son activos solo durante el periodo de luz (especies diurnas) o el periodo de oscuridad (especies nocturnas), y son inactivos durante la otra parte del día, de aquí que la sincronización externa sea importante para la sobrevivencia de los organismos.

Por otro lado, encontramos que el llamado reloj biológico predice y prepara a los organismos de los cambios en el ambiente físico que están asociados con la noche y el día lo que provee de una organización temporal interna y asegura que éstos cambios se den lugar en coordinación con los cambios externos.

El ciclo intercalado de sueño y vigilia es uno de los más importantes y profundos ciclos de vida. En mamífero, los periodos de inactividad están asociados con el sueño, definido por patrones característicos en cuanto a comportamiento y actividad electroencefalográfica (EEG). El sueño y la vigilia están regulados por tres

procesos básicos: (1) un proceso circadiano el cual es dirigido por un reloj circadiano central localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; (2) un proceso homeostático que se encuentra determinado por el ciclo vigilia-sueño; (3) un proceso ultradiano el cual define el ciclo de los dos estados básicos del sueño, sueño de sin movimientos oculares rápidos (NoMOR) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). Cabe mencionar que los procesos circadianos y homeostáticos se dan por separado y, sin embargo, su interacción determina la distribución temporal y la duración del sueño y la vigilia (Zee y Turek, 1999).

1.4.1 Vigilia.

1.4.1.1 Patrones conductuales.

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

1.4.1.2 Patrones electroencefalográficos.

El estado de vigilia esta caracterizado por: Actividad alfa (8-13 cps) y/o actividad de bajo voltaje (30 a 50 microvolts) con frecuencias mezcladas (11 a 30 Hz.) (Alvarado, 1997).

1.4.1.3 Centros reguladores de la vigilia.

Moruzzi y Magoun's en 1949 demostraron que el sistema activador reticular ascendente ubicado en la región pontina anterior y cerebro medio, esta involucrado en el mantenimiento de la vigilia, por otro lado, se sabe que la actividad rápida de bajo voltaje se origina en la formación reticular (Steriade, 1981; citado por Vertes, 1990).

1.4.1.4 Importancia de la vigilia.

Durante la vigilia los organismos presentan una relación estrecha con el medio. Lo que permite la expresión de la percepción, atención, memoria, instinto, emoción, voluntad, cognición y lenguaje; así como la formación de la conciencia del mundo, el cuerpo y de sí, además, forma las bases de la interacción adaptativa con nuestro ambiente (Hobson, 1999).

1.4.2 Sueño NoMOR.

1.4.2.1 Patrones conductuales.

Se caracteriza por presentar una postura estereotipada (recostada, en el humano), movimientos mínimos, ojos cerrados con movimientos lentos, una respuesta reducida, pero no ausente, a los estímulos endógenos y exógenos (Roth, 2000; Nicolau *et al*, 2000) y durante el sueño NoMOR, particularmente en el sueño de ondas lentas, hay una reducción de la actividad fisiológica; el rango metabólico, la

frecuencia cardiaca, la presión sanguínea, y la frecuencia respiratoria (Orem, 1981; citado por Zee y Turek 1999), finalmente cabe mencionar que los mecanismos termorreguladores se mantiene activos (Nicolau *et al*, 2000).

1.4.2.2 Patrones electroencefalográficos.

Basado en el EEG, el sueño NoMOR se encuentra dividido en el humano en cuatro fases: 1, 2, 3, y 4 (Rechtschaffen, 1968; Zee y Turek, 1999) la fase 1 es transitoria entre la vigilia y el sueño y se caracteriza por una actividad theta de baja amplitud, la fase 2 esta definida por los husos de sueño y los complejos K, consecutivamente aparecen las fases 3 y 4 también llamadas sueño de ondas lentas o sueño profundo, ya que el umbral al despertar es alto (Zee y Turek, 1999).

La fase 1 aparece durante la transición de la vigilia al sueño y se caracteriza por: Disminución, bloqueo o ruptura de alfa y aparición de ondas rápidas mezcladas con actividad theta (de 4 a 7 cps). Al final de la fase pueden aparecer ondas agudas del vertex que oscilan entre los 11 y 15 Hz.

Las características más importantes de la fase 2 son: Presencia de husos de sueño o actividad sigma (14 cps) y complejos k constituidos por una onda lenta de bajo voltaje, polimorfa con alguna punta intercalada.

La fase 3 es la primera del sueño profundo. La actividad delta (0.5 a 3 cps y mayor a 75 microvolts) ocupa del 20 al 50% de la hoja. Disminuye la frecuencia de husos, ondas de vertex y los complejos K.

La fase 4 corresponde al sueño profundo intenso, en esta etapa, desde el punto de vista electroencefalográfico, en más del 50% de la época deben aparecer

ondas de 2Hz o más lentas, con amplitudes mayores a 75 microvolts (Rechtschaffen, 1968;).

1.4.2.3 Centros reguladores del sueño NoMOR.

Existen dos centros generadores de sueño NoMOR independientes: uno en la parte más baja del tronco cerebral y el otro en el cerebro anterior basal.

Dos estudios sobresalientes a principios de los 60s reportan que la estimulación bulbar produce sincronización electrocortical. Por su parte Magnes y col. muestran que las ondas lentas de amplitudes grandes se generan en la parte medular más baja, la zona efectiva incluye la parte rostral del núcleo del tracto solitario (NTS), regiones directamente adyacentes a NTS y el núcleo reticularis ventralis. Favale y col. indican que la formación reticular mesencefálica y pontina se encuentran, también involucradas en la generación de la sincronía.

Nauta en 1946 afirma que el cerebro anterior basal se encuentra involucrado en el sueño NoMOR, de tal forma que lesiones en esta región producen diferentes grados de insomnio sobre todo si la lesión esta confinada al área preóptica en el hipotálamo (Vertes, 1990).

1.4.2.4 importancia del sueño NoMOR.

Durante el sueño NoMOR hay un aumento en la secreción de hormonas de maduración sexual y de la hormona de crecimiento, esta última estimula el crecimiento y la reparación de los tejidos; conforme avanza la edad hay un

decremento de los niveles de ésta hormona y ésta relacionado con la disminución de la cantidad de sueño NoMOR (Iranmanesh, 1991; citado por Zee y Turek, 1999). Por otro lado, se sabe que el sueño de ondas lentas juega un papel importante en el aumento de los moduladores del sistema inmune (Van Coevorden, 1991; citado por Zee y Turek, 1999). De aquí que se plantee la función restaurativa del sueño.

1.4.3 Sueño MOR.

1.4.3.1 Patrones conductuales.

Esta fase ha recibido un sin número de denominaciones: MOR (movimientos oculares rápidos, REM (rapid eye movement), sueño paradójico, rombencefálico, desincronizado, sleep dream (sueño con ensoñaciones), SOR (sueño de ondas rápidas) entre otras (Alvarado, 1997).

En el sueño MOR se presenta una relajación muscular profunda, ojos cerrados con ráfagas de movimiento de los mismos y mioclonias (Nicolau *et al*, 2000), durante esta fase se presentan en mayor proporción las ensoñaciones y suele estar presente la erección peniana (Alvarado, 1997), la respiración se hace irregular, la sensibilidad a los niveles de oxígeno y dióxido de carbono están alterados, la frecuencia cardíaca se incrementa, la presión sanguínea se eleva considerablemente (Parmeggiani, 1994 citado por Zee y Turek, 1999) y se presenta poiquiloterminia, es decir, hay una incapacidad del cuerpo para regular la temperatura (Nicolau *et al*, 2000).

1.4.3.2 Patrones electroencefalográficos.

Las principales características electroencefalográficas son: 1) Actividad de bajo voltaje y ritmos rápidos semejantes a los presentados en vigilia, con frecuencias entremezcladas (Alvarado, 1997).

1.4.3.3 Eventos tónicos y fásicos durante el sueño MOR

El sueño MOR se caracteriza por presentar eventos tónicos y fásicos. Los tónicos son aquellos persistentes como la desincronización EEG, la atonia muscular y la actividad theta hipocampal (5-10 Hz) (Bland, 1986 citado por Vertes, 1990); los eventos fásicos son intermitentes como los movimientos oculares rápidos, las mioclonias (Roth, 2000) y la presencia de espigas de alto voltaje, generadas en el Puente del cual viajan de forma ascendente hasta el cuerpo Genuculado y la corteza Occipital (actividad PGO) (Nicolau *et al*, 2000). Cabe mencionar que las PGOs no han sido registradas en el humano.

1.4.3.4 Otras consideraciones

Bajo condiciones normales, los humanos comienzan por el sueño NoMOR. Después de 70 a 100 min. de éste, a parece el primer periodo de MOR y progresa conforme avanza la noche, el sueño MOR se incrementa en duración en cada ciclo sucesivo de aproximadamente 90 min., mientras el sueño lento decrece. En un adulto joven normal el ciclo sueño NoMOR-MOR se presenta alternado entre cuatro y

seis veces por noche, donde el sueño MOR ocupa el 25% del tiempo total de sueño mientras que el resto pertenece al sueño NoMOR:

Un factor fuerte que influencia la arquitectura del sueño normal y su distribución temporal, es la edad. Es así, que en adultos la alternancia de sueño NMOR y MOR es cerca de 90 min. mientras que en infantes es más rápido (50 a 60 min.). Durante el nacimiento los periodos de sueño están distribuidos a lo largo de las 24 hr., y durante el desarrollo los niños consolidan el ciclo de sueño durante la noche (Zee y Terek, 1999).

1.4.3.5 Regulación del sueño MOR.

Con el fin de comprender los mecanismos reguladores del sueño MOR se ha estudiado la región caudal del tronco cerebral más particularmente sobre el tegmentum pontino. Varios grupos de neuronas rostropontinas juegan un papel importante en la generación y mantenimiento del sueño MOR: neuronas colinérgicas en el núcleo tegmental laterodorsal (LDT) y núcleo tegmental pedúnculo pontino (PPT); neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe dorsal (DNR) y células noradrenérgicas del locus coeruleus (LC). Se asume que las neuronas colinérgicas se encuentran muy activas durante el MOR, mientras que las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas gradualmente disminuyen su actividad mientras pasan de V a NoMOR y se mantienen silenciosas durante el episodio de MOR (Steriade y McCarley, 1990; citados por Morrison, 1999).

El MOR esta constituido por diversos eventos, cada uno controlado por distintos grupos celulares en el tronco cerebral: la desincronización cortical esta

modulada por la formación reticular mesencefálica; el ritmo Theta hipocampal por el núcleo pontis oralis; la atonia muscular por el peri-Locus Coeruleus; la actividad PGO por el PPT; los movimientos oculares rápidos por la formación reticular peri-abducens; las mioclonias por el polo caudal del núcleo pontis caudalis y núcleo gigantocelular (Vertes, 1990) y el incremento en la temperatura cerebral así como las fluctuaciones cardio-respiratorias reguladas por el núcleo peribraquial (Datta, 1999).

Ciertas características de la amígdala la han hecho un candidato para un papel significativo en el control, o al menos en la modulación, de las actividades de la región caudal del tronco cerebral: (1) la amígdala esta íntimamente conectada con LC, DNR, LDT así como otras regiones pontinas. (2) la amígdala juega un papel importante en los eventos sensoriales con significado emocional (Morrison et al, 1999).

1.4.3.6 Importancia del sueño MOR.

Al sueño MOR se le han atribuido diversas funciones debido a la actividad EEG y onírica que presenta; de tal forma, que Maquet y col. en 1996 sostienen que este tipo de sueño esta frecuentemente asociado con los procesos emocionales, Siegel y Rogawski en 1988 concluyen que el sueño MOR le da al organismo la capacidad de presentar una atención sostenida durante la vigilia, Vogel y col. en 1975 postulan que el sueño MOR modula el ánimo y el comportamiento de los organismos, por su lado Tilley y Empson en 1978 afirman que facilita el aprendizaje y la memoria y Crick y Mitchison en 1983 lo explican como un mecanismo de

desaprendizaje de aquella información irrelevante que se adquirió durante la vigilia (referidos por Zee y Turek, 1999).

1.5 ASPECTOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE LOS ESTADOS DE SUEÑO EN RATAS.

1.5.1 Vigilia.

De manera conductual la rata se presenta activa (come, se acicala, camina, etc.) con un alto tono muscular, hay movimientos oculares y se mantiene alerta para una relación directa con su medio.

El electroencefalograma muestra desincronización. Las ondas tienen una frecuencia de 30-40 por seg. y cerca de 30 microvolts de amplitud (Timo-laria *et al*, 1970).

1.5.2 Sueño de ondas lentas.

En cuanto se muestran los primeros síntomas de adormecimiento en las ratas (quietas, ojos cerrados y bajo tono muscular), aparecen ondas lentas irregulares (Roldan y Weiss, 1962), seguidas de husos de sueño (una frecuencia de 6 a 12 por sec. y una amplitud que varía de 50 a 300 microvolts) y complejos K, a medida que transcurre el tiempo las ondas lentas se vuelven más regulares y representan el patrón principal de este estado de sueño (Timo-laria *et al*, 1970).

1.5.3 Sueño MOR.

El estado anterior es sustituido súbitamente por la llamada fase paradójica, donde las ratas adquieren la posición de ovillo causada por la ventroflexión de la cabeza y tronco, hay atonía muscular, movimientos oculares rápidos y los movimientos de extremidades, vibrisas y cabeza están presentes.

En cuanto a las características electroencefalográficas, aparecen ondas rápidas, con una frecuencia de 20 por sec., y con mayor amplitud que las registradas en el estado de alerta (40 microvolts) (Timon-Laria *et al*, 1970). Se observa actividad theta hipocámpica asociada con movimientos (Roldan y Weiss, 1962), con una frecuencia de 5 a 8 por sec. y una amplitud de 30-50 microvolts (Timon-Laria *et al*, 1970).

1.6 SUEÑO Y EPILEPSIA.

El sueño es una función esencial del Sistema Nervioso Central y la epilepsia es una alteración común del mismo (Shkurovich *et al*, 1997). La relación que guardan el sueño y la epilepsia es complicada y recíproca. El sueño tiene efectos directos en las descargas epileptiformes y las crisis (así como los agentes anticonvulsivos) interfieren con los patrones de sueño normal, lo que trae como consecuencia una alteración en la actividad diaria de los pacientes y en su prognosis para el control de las crisis (Bazil, 2000).

1.6.1 Efectos del sueño sobre la epilepsia.

Tanto en humanos como en modelos animales de epilepsia (Naquet, 1991; Rondouni *et al*, 1980) se sabe que el sueño NoMOR es un activador de las crisis epilépticas, incrementando de manera específica las espigas y las ondas agudas interictales características de las crisis convulsivas. (Samaritano *et al*, 1991; citado por Bazil, 2000), las crisis pueden aparecer en cualquier etapa, pero esencialmente durante la fase 1 y 2, además, se presentan con la misma periodicidad en el primero y último tercio de la noche. Por otro lado el sueño MOR juega un papel como inhibidor de las crisis generalizadas. Aunque algunas epilepsias parciales se pueden activar durante ésta etapa.

Según Janz en 1974 dentro del contexto del ciclo vigila-sueño, los pacientes epilépticos se pueden dividir en cuatro grupos, de acuerdo con el momento de presentación de la crisis (referido por Shkurovich *et al*, 1997).

Tipo A: pacientes con crisis al despertar. Los que las presentan unos minutos hasta dos horas después del despertar.

Tipo B: pacientes con crisis antes del despertar o en la segunda mitad del sueño nocturno.

Tipo C: pacientes con crisis al iniciar el sueño o en la primera mitad del sueño nocturno.

Tipo D: pacientes con crisis en la tarde durante las horas de reposo. De 8 a 12 horas después del despertar.

La relación entre sueño y epilepsia difiere dependiendo del tipo de desorden epiléptico (Crespel, 1998). Así por ejemplo las crisis tónicas se hacen

extraordinariamente frecuentes durante el sueño específicamente durante las fases 2 y 3 del sueño NoMOR, las crisis clónicas son precipitadas por los despertares y las crisis de ausencia son más frecuentes en la vigilia (Shkurovich *et al.*, 1997). Por otro lado las crisis del lóbulo temporal ocurren durante el sueño NoMOR particularmente durante las fases 2 y 3, su ocurrencia esta más frecuentemente asociada hacia los estados transitorios al sueño MOR que durante el mismo (Samaritano y Sherwin, 2000).

1.6.2 Efectos de la epilepsia sobre el sueño.

Existen varias alteraciones que caracterizan al sueño de los epilépticos: somnolencia excesiva, ansiedad acerca del sueño, desordenes en la respiración (Bazil, 2000) y pobre calidad de sueño caracterizada por una reducción del sueño MOR inducido por las crisis sin que se observe el fenómeno de rebote en las noches siguientes, hay inestabilidad y fragmentación del sueño por despertares frecuentes y un aumento del sueño NoMOR superficial, así como una disminución del tiempo total de las fases 3 y 4 de éste (Shkurovich *et al.*, 1997). En el caso particular de la ELT el sueño tiene un efecto pronunciado sobre la generalización secundaria de ataques parciales (Bazil *et al.*, 1997).

En modelos animales de epilepsia hay un decremento del sueño paradójico y SOL como consecuencia de la estimulación electroconvulsiva (Shouse y Sterman, 1983), o bien, después de la aplicación de AK (Naquet, 1991).

1.6.3 Efecto de los antiepilépticos en el sueño.

La arquitectura del sueño en pacientes con epilepsia puede estar alterada por frecuentes despertares, decremento del tiempo total de sueño y así como del sueño MOR. Observaciones menos comunes incluyen un incremento en las fases 1 y 3 del sueño NoMOR y un decremento de las fases 3 y 4, reducción de la densidad de husos de sueño y una elevación de la latencia del MOR y el sueño en general (Sammaritano y Sherwin, 2000). La relación entre el sueño y la epilepsia también está afectada por el tratamiento farmacológico ya que los fármacos antiepilépticos además de controlar las crisis modifican la estructura hipnótica (Gigli *et al*, 1997).

Declercke ha mostrado que algunos fármacos anticonvulsivos pueden producir la restauración de la estabilidad del sueño reduciendo el tiempo de despertares en el ciclo de sueño como consecuencia de un incremento en su umbral. Por su parte Baldy-Moulinier muestra que existe un decremento en el sueño MOR en aquellos pacientes que utilizan fármacos anticonvulsivos para controlar sus crisis. (referidos por Sammaritano y Sherwin, 2000).

Recientes estudios han mostrado que algunos fármacos antiepilépticos como la carbamazepina y el ácido valproico mejoran la estabilidad del sueño, que incluye el mejoramiento de la continuidad, incremento en el tiempo total del sueño, decremento en la fragmentación del mismo, aumento considerable de las fases 3 y 4 del sueño NoMOR, disminución de la densidad de sueño MOR, además del acortamiento del primer ciclo de sueño y de su latencia (Samaritano y Sherwin, 2000).

De acuerdo con la información anterior en el presente trabajo experimental se plantean los siguientes objetivos:

1.7 OBJETIVOS.

1. Corroborar el ciclo vigilia-sueño de la rata blanca bajo condiciones normales
2. Analizar el ciclo vigilia-sueño conductual y electroencefalográficamente cuando se provocan crisis epilépticas con ácido kaínico.
3. Analizar a través de un estudio electroencefalográfico el efecto de la oxcarbazepina (con dos dosis) en el ciclo vigilia-sueño en ratas con crisis epilépticas inducidas por ácido kaínico.
4. Evaluar el modelo experimental, como una herramienta para conocer mecanismo de acción del fármaco anticonvulsivo: oxcarbazepina y su efecto en el ciclo vigilia-sueño.

1.8 HIPÓTESIS.

La oxcarbazepina ejerce un efecto antiepiléptico sobre las crisis inducidas con ácido kaínico. Al mismo tiempo se espera un efecto protector en contra de la desorganización de los estados de vigilancia, originada por la administración de éste neuroexcitador.

2 MATERIAL Y MÉTODOS.

Implantación de electrodos.

Se utilizaron ratas macho adultas de la variedad Wistar con un peso que osciló de entre 350 a 500 g. a las cuales se les implantaron bajo anestesia general con anestésico (Pentobarbital de sodio 55 mg/Kg i.p.), electrodos de acero inoxidable para el registro crónico, de 5mm de longitud. Se colocaron un par de electrodos sobre la región cortical de los lóbulos frontales y otro par sobre los lóbulos occipitales (a 2mm de Bregma para todos los casos) a fin de obtener el registro eléctrico de la actividad cerebral (EEG). Además, se colocó un electrodo en el hueso superior de una de las orbitas oculares, para la obtención del electro-oculograma (EOG) (Fig. 1) y un par de electrodos, de cobre, en los músculos de la nuca, para el registro de la actividad muscular (EMG), así como un electrodo que sirvió como tierra, para evitar la entrada de cualquier artefacto que pudiera alterar el registro electrofisiológico normal. Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura (Fig. 2), a través de alambres aislados eléctricamente de 10mm de longitud, el conector fue fijado al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico (Fig. 3).

Los animales se dejaron recuperar de la intervención quirúrgica una semana.



Fig. 1. Localización de los electrodos, en el cráneo de la ratona, para el registro crónico. L, Lambda; B, Bregma; 1, Tierra; 2, Ojo; 3 y 4, cortezas anteriores; 5 y 6, cortezas posteriores.



Fig. 2. Conector miniatura.



Fig. 3. Rata implantada.

Registro electrográfico.

Una vez recuperados, los animales se colocaron en una cámara sonóamortiguada a una temperatura que osciló de 19 a 26°C, con un régimen de luz-oscuridad de 12 horas. La luz de esta cámara permanecía encendida de 8 a las 20 hrs. y permanecía apagada de las 20 a las 8 hrs. El agua y el alimento estaban disponibles las 24 horas.

Los sujetos se conectaron a un polígrafo marca Grass modelo 7 (donde el papel corría a una velocidad de 2.5 mm por seg.) para realizar los registros control y experimentales de la actividad electrofisiológica durante 10 horas continuas (de las 9 a las 19 hrs.).

Se formaron tres grupos experimentales: Al primer grupo (6 sujetos) se le administró subcutáneamente AK (10 mg/kg, tal como lo hace Golden y col. en 1991 para obtener crisis parciales complejas) registrándose durante cuatro días consecutivos. El segundo grupo (6 individuos) se trató con una dosis oral de OX de 100 mg/kg (OX100, dosis que utiliza González-Maciel y col. en el 2000 donde se reporta una ligera disminución de las crisis epilépticas) seguida, 30 minutos después, de AK (10 mg/kg), obteniéndose un registro durante cuatro días continuos. Al tercer grupo (con 7 individuos) se le administró una dosis de OX de 500 mg/kg (OX500) seguida, 30 minutos después, de AK (10 mg/kg) y del cual se obtuvieron registros semejantes a los ya mencionados. Cabe mencionar, que en experimentos piloto, las ratas tratadas con OX100 presentaban crisis, por lo cual, se consideró una segunda dosis, cinco veces más elevada.

Además, de la obtención de los registros electroencefalográficos, se hicieron observaciones directas del comportamiento de los animales durante éste, las cuales se anotaron sobre el papel de registro facilitando la identificación de cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño.

Análisis de los datos.

Los registros se analizaron visualmente, a fin de identificar y cuantificar cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño (minutos), así como el número de crisis epilépticas, la duración de las mismas (segundos) y el tiempo (minutos) que pasa antes de que presenten la primera crisis, es decir, la latencia.

La duración total de cada fase del ciclo vigilia-sueño, se comparó para cada tratamiento y cada día de registro, a través de un análisis de varianza (ANDEVA) de dos vías para la V y SOL y de una vía para el sueño MOR. Los datos obtenidos para la frecuencia y latencia de las crisis se analizaron por el mismo método (ANDEVA de una vía); en el caso de la duración de las crisis se utilizó la prueba de t-Student. Todos los análisis se hicieron considerando un nivel de significancia igual o menor a 0.05.

4 RESULTADOS.

Registro control.

Los animales registrados presentaron los tres estados de vigilancia del ciclo vigilia-sueño: La vigilia (V) donde la rata mostró diversos comportamientos como:

alimentación, limpieza y movimiento en general; la actividad cerebral fue caracterizada por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, el EOG registró movimientos oculares rápidos y la actividad muscular se mantuvo intensa comparada con la frecuencia durante el sueño. En el sueño de ondas lentas (SOL) el animal se recostó en su vientre con los ojos cerrados; la actividad de las cortezas cerebrales se volvió lenta con una amplitud elevada, el EMG se redujo considerablemente y los movimientos oculares fueron mínimos. Finalmente en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) el animal adoptó la postura de ovillo y aparecieron movimientos leves de extremidades y vibrisas, el EEG fue similar al observado en V, sin embargo, la actividad muscular desapareció y se presentaron ráfagas de movimientos oculares (Fig.4).

Registro experimental.

En todos los estados de vigilancia, para los tres tratamientos AK, OX100 y OX500 durante el primer día, se observó un incremento significativo ($p = 0.01$), del tiempo invertido por los animales en la V. Permaneciendo despiertos durante todo el registro, en consecuencia el SOL y el MOR disminuyeron drásticamente, hasta desaparecer por completo (Tabla 1). Cabe aclarar que la vigilia durante el primer día de registro se manifiesta como un estado alterado de la conciencia, donde ni conductualmente ni electrográficamente se presentan las características normales descritas para esta fase, las ratas tuvieron movimientos constantes de cabeza y extremidades; se presentaron las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, que después de alcanzar el *status epilepticus*, desaparecieron gradualmente y fueron remplazadas por espigas epilépticas.

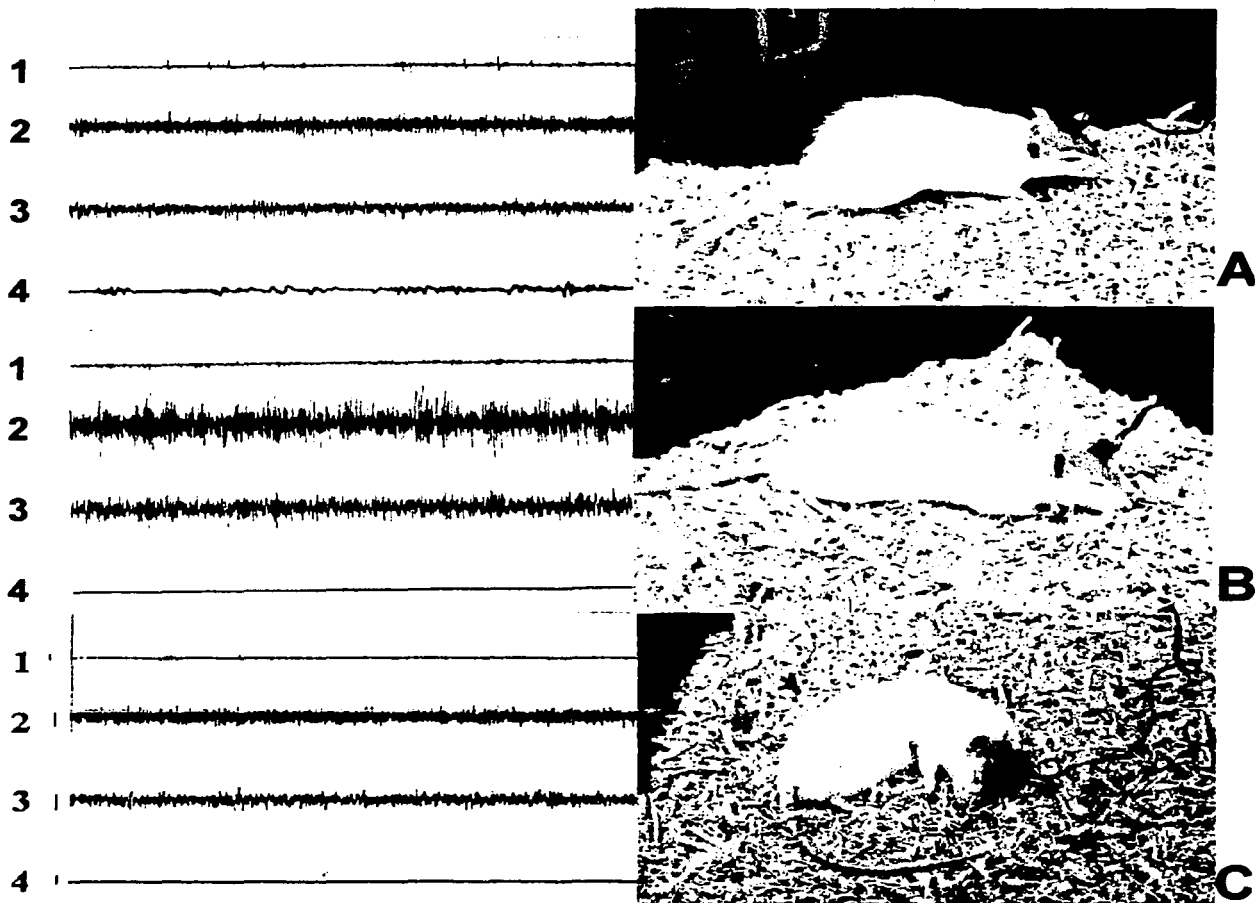


Fig. 4. Estados de Vigilancia.

A, Vigilia; B, Sueño de ondas lentas; C, Sueño MOR. 1, Electro-oculograma; 2, actividad cerebral anterior; 3, actividad cerebral posterior; 4, Electromiograma.

Note el patrón electroencefalográfico clásico (2 y 3) durante cada estado de vigilancia. La actividad ocular (1) está presente durante la V, disminuye durante el SOL y reaparece en el sueño MOR. La actividad muscular (4) es intensa en la vigilia y se reduce durante el SOL y Sueño MOR.

Cal: 5 seg, 50 μ v.

La vigilia, en el tratamiento de AK, al segundo día disminuyó considerablemente (432.033 ± 100.813) sin llegar a las condiciones basales (256.653 ± 26.257), y es a partir del tercer día que alcanzó dichos niveles y se mantuvo así hasta el cuarto. La cantidad de vigilia en el grupo tratado con OX100 al segundo día tubo una disminución brusca regresando a sus niveles basales (256.653 ± 26.257) y se mantuvo así hasta el cuarto día de registro. El tiempo total de vigilia, para el caso de OX500, disminuyó del día 2 (329.159 ± 90.149) con respecto al día anterior (595.633 ± 5.464), sin alcanzar los niveles normales (228.490 ± 50.417) y paulatinamente se recuperó. Entonces las diferencias significativas entre los tres tratamientos, se encuentran el tercer día de registro donde se observó que los organismos tratados con OX100 se recuperaron más rápido, siguiéndoles aquellos con el tratamiento de OX500 y finalmente los tratados con AK (Fig.6).

El SOL del primer día se inhibió completamente con todos los tratamientos. El SOL, en los animales con el tratamiento de AK, aumentó (166.338 ± 100.724) al segundo día sin que este retornará a sus niveles basales (290.718 ± 20.355), y es hasta el día tres y cuatro que no existieron diferencias significativas con el control, como en el caso de la vigilia. El SOL en el tratamiento con OX100 aumentó al segundo día (401.308 ± 91.556), sobrepasando los niveles del control (290.718 ± 20.355) y se mantuvo sin diferencias significativas hasta el día 4. La cantidad de SOL, para OX500 en el segundo día, aumentó hasta alcanzar los niveles control (302.718 ± 40.688) y se mantuvo. Nuevamente las diferencias entre los tratamientos se encuentran el segundo día, donde se observó que los organismos tratados con OX100 aumentaron considerablemente la cantidad de SOL, después de la aplicación del antiépiléptico, y se mantuvieron por encima del control, por su parte los tratados

con OX500 se recuperan hasta alcanzar el nivel normal desde el segundo día, aquellas ratas que sólo tienen el AK no alcanzaron sus niveles basales hasta el tercer día (Fig. 7).

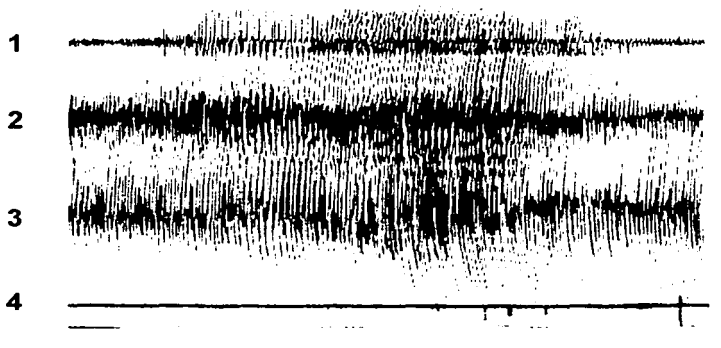


Fig. 5. Crisis parcial secundariamente generalizada.

1, Electro-oculograma; 2, actividad cerebral anterior; 3, actividad cerebral posterior; 4, Electromiograma.

Obsérvese que la rata presenta crisis convulsivas parciales hasta que estas se generalizan, de aquí que la amplitud de las ondas-espigas se incrementa.

Cal 5 seg, 50 μ v.

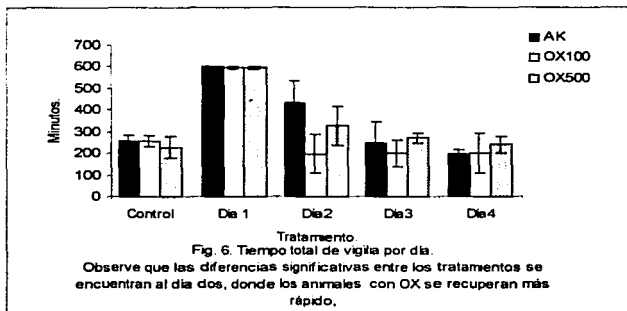


Tabla 1. Duración Promedio de los Estados de Vigilancia durante el registro control, el experimental y tres días de recuperación con diferentes tratamientos.

| | TRATAMIENTOS | VIGILIA* | SOL* | MOR* |
|---------|--------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Control | AK | 256.653 ± 26.257 | 290.718 ± 20.355 | 52.628 ± 11.200 |
| | OX100 | 256.653 ± 26.257 | 290.718 ± 20.355 | 52.628 ± 11.200 |
| | OX500 | 228.490 ± 50.417 | 302.718 ± 40.668 | 68.560 ± 13.806 |
| Día 1 | AK | 600 ± 0 | 0 | 0 |
| | OX100 | 595.180 ± 5.144 | 4.82 ± 5.144 | 0 |
| | OX500 | 595.633 ± 5.464 | 3.481 ± 5.617 | 0 |
| Día 2 | AK | 432.033 ± 100.813 | 166.338 ± 100.724 | 1.628 ± 2.376 |
| | OX100 | 197.732 ± 92.167 | 401.308 ± 91.556 | 0.955 ± 1.777 |
| | OX500 | 329.159 ± 90.148 | 263.334 ± 86.244 | 7.507 ± 7.709 |
| Día 3 | AK | 246.928 ± 99.687 | 321.575 ± 84.699 | 31.497 ± 19.697 |
| | OX100 | 201.038 ± 59.961 | 380.080 ± 62.550 | 18.882 ± 14.538 |
| | OX500 | 270.344 ± 24.277 | 303.810 ± 21.295 | 26.620 ± 9.138 |
| Día 4 | AK | 194.003 ± 21.173 | 356.537 ± 35.756 | 49.455 ± 18.868 |
| | OX100 | 199.142 ± 92.778 | 373.762 ± 94.609 | 27.096 ± 16.544 |
| | OX500 | 240.086 ± 38.883 | 318.810 ± 41.301 | 41.104 ± 6.431 |

AK Administración de ácido kénico (10 mg/kg).

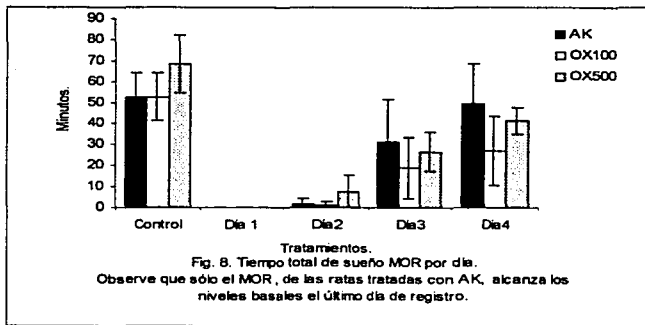
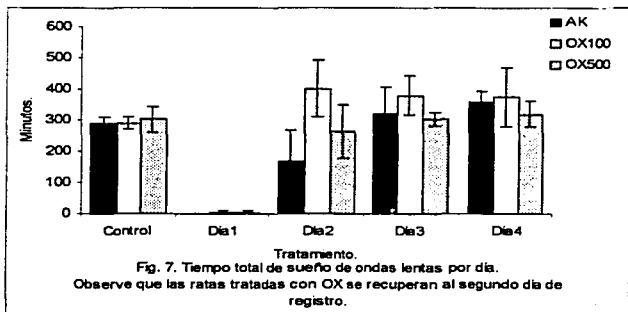
OX100= Administración de OX 100 mg/kg seguida de AK 30 mn. Después.

OX500= Administración de OX 500 mg/kg seguida de AK 30 mn. Después.

*Duración, los datos indican el tiempo total (en minutos) más menos la desviación estándar.

El MOR se modificó de la siguiente manera: al primer día, igual que como sucedió en el SOL, la fase paradójica disminuye hasta ceros permaneciendo significativamente reducido hasta el día tres ($p = 0.01$) para todos los tratamientos. Los sujetos que recibieron el AK, el día tres presentaron una cantidad de MOR de 31.497 ± 19.697 , sin alcanzar el control (52.628 ± 11.200). En el día cuatro alcanzaron niveles semejantes al control (49.455 ± 18.868). La cantidad de sueño

MOR en el tratamiento con OX100, permaneció significativamente baja durante los cuatro días de registro sin llegar al control (52.628 ± 11.200). Un efecto semejante, aunque menos intenso se observó en las ratas tratadas con OX500 (Fig. 8).



Efectos sobre las crisis.

Las Ratas control presentaron un comportamiento motor normal, mientras aquellos animales que fueron tratados con AK y OX100 y OX500 mostraron un comportamiento anormal caracterizado por convulsiones, las cuales incluyeron, movimientos masticatorios, salivación intensa, parpadeos constantes, mioclonias en cabeza y extremidades anteriores, hasta perder el control postural.

Con la finalidad de evaluar la eficacia de la OX después de la aplicación de AK, para ambas dosis, se analizaron los siguientes parámetros: aparición de la primera de las crisis parciales secundariamente generalizadas, así como la frecuencia y duración de las mismas (Fig. 5), que como se observa en la Tabla 2, la primera fue aumentada, mientras que la frecuencia disminuyó por la administración del antiepiléptico solamente con la dosis de 500 mg/kg y la duración se mantuvo sin diferencias significativas.

Tabla 2. Latencia, frecuencia y duración de las crisis epilépticas en diferentes tratamientos.

| | AK | OX100 | OX500 |
|-------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Latencia * | 33.658 ± 18.805 | 178.549 ± 98.069 | 200.235 ± 122.264 |
| Frecuencia | 25.800 ± 12.377 | 26.667 ± 9.688 | 10.571 ± 7.0208 |
| Duración ** | 32.023 ± 19.756 | 21.962 ± 8.001 | 28.510 ± 8.411 |

AK= Administración de ácido kainico (10 mg/kg).

OX100= Administración de OX 100 mg/kg seguida de AK 30 mn. Después.

OX500= Administración de OX 500 mg/kg seguida de AK 30 mn. Después.

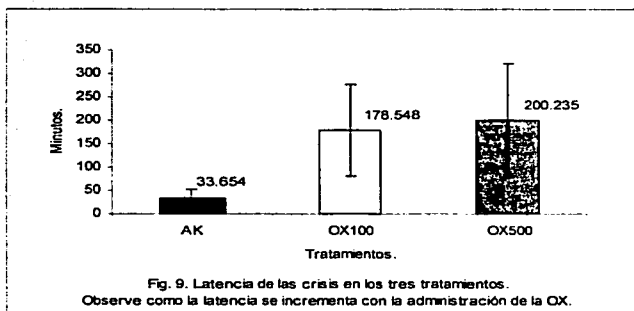
* En minutos.

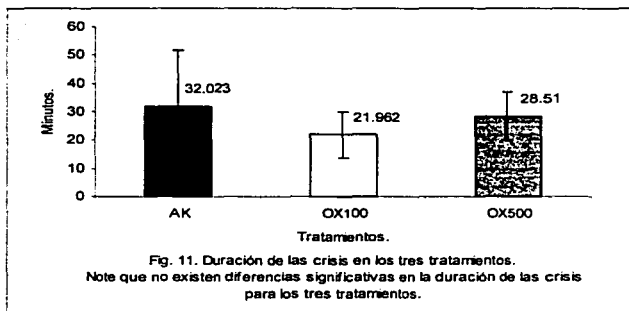
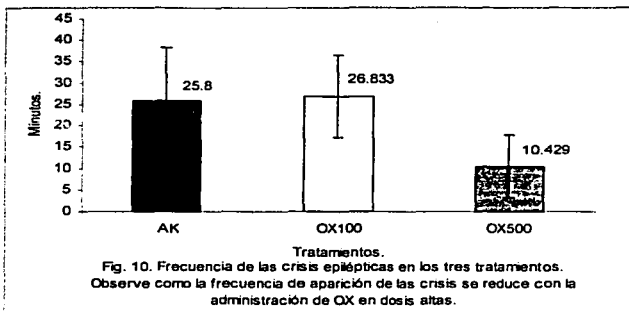
**En segundos.

La latencia de las crisis generadas, en el modelo de epilepsia del lóbulo temporal, aumentó considerablemente ($p < 0.05$) con la aplicación de la OX100 y OX500 (Fig.9).

Durante el primer día después de la aplicación de AK, el número de ataques epilépticos disminuyó drásticamente ($p < 0.05$) para el caso de OX500, mientras que para OX100 se mantuvo al mismo nivel que el generado con la aplicación de AK (Fig. 10).

La duración de las crisis, permaneció sin diferencias significativas en los tres tratamientos (Fig. 11). En todos los casos la frecuencia de ataques declinó hasta que estos fueron reemplazados por espigas periódicas.





5 DISCUSIÓN.

El registro electrofisiológico y conductual de las fases del ciclo vigilia-sueño, en el registro control, es similar al reportado previamente por otros autores (Timolaria *et al*, 1970), el ciclo completo comprende varios periodos cortos de sincronización correspondientes a la fase de sueño de ondas lentas, interrumpidos por breves despertares, hasta alcanzar la fase paradójica después de varios ciclos incompletos.

Como se ha descrito en humanos, las crisis epilépticas inducidas por la administración de AK en este modelo experimental de ELT modifica los patrones conductuales y electrofisiológicos del ciclo vigilia-sueño. Ya que en los resultados se observa que la V es incrementada significativamente a causa de las manifestaciones convulsivas parciales complejas, que posteriormente se generalizan y se convierten en un *estatus* epiléptico límbico, con duración de varias horas, y el cual es remplazado por espigas, que persisten hasta cuando menos cuatro días después de la administración de AK. Esto trae como consecuencia una inhibición total del SOL y MOR durante el día de aplicación del AK. Este efecto quizá se deba a que las neuronas en un evento paroxístico se encuentran disparando frecuentemente sus potenciales de acción dependientes de Na^+ , K^+ y Ca^{++} (revisión de Otero, 1991). Además, el AK tiene un efecto directo sobre las neuronas GABAérgicas y como consecuencia se reducen los mecanismos de inhibición (Ben-Ari, 1985). Todos estos eventos provocan una superexcitación del sistema nervioso impidiendo la manifestación normal de la V, el SOL y el MOR.

Se han postulado diversas hipótesis que tratan de explicar el incremento de la V y la reducción del SOL y MOR seguido de los ataques como consecuencia de una manifestación convulsiva: La actividad neuronal tan intensa, sustituye o interfiere profundamente con el MOR. Los mecanismos aún no son conocidos pero existen dos propuestas a considerar: Los eventos convulsivos provocan una elevación de la temperatura cerebral o central por encima de 38.5 °C, lo que trae como consecuencia, un aumento en el flujo sanguíneo cerebral (Pinard *et al*, 1987; Naquet 1991) y metabolismo cerebral, particularmente en la corteza cerebral, regiones talámicas y sistema límbico (Ben-Ari *et al*, 1981:). Esto pudiera afectar el sueño MOR, ya que en esta fase se presenta poiquiloteria (Nicolau *et al*, 2000). Otra posible explicación es que los ataques epilépticos inducen un incremento en la glucólisis y en el lactato cerebral (Miller *et al*, 1982; Naquet 1991) que pueden, a su vez, provocar alteraciones energéticas importantes en la biosíntesis de acetilcolina (Gibson y Peterson, 1983; citados por Naquet 1991). Aquí cabe destacar que las neuronas colinérgicas se encuentran muy activas durante el sueño MOR, (Steriade y McCarley, 1990 citados por Morrison, 1999).

Por otro lado, se sabe que tanto en la ELT en humanos como la provocada por el AK hay notable pérdida neuronal en hipocampo y amígdala (Ben-Ari, 1985). El ritmo tetha del hipocampo es un patrón sinusoidal de actividad eléctrica que se presenta como evento tónico del sueño MOR. Según Petsche y col en 1965, este patrón eléctrico se genera gracias a la relación entre tallo cerebral-septum-hipocampo (referido por Vertes, 1990). De aquí que al verse afectado el hipocampo (Ben-Ari, 1985) y la formación reticular pontina por la administración de AK (Vertes, 1990), es posible que el ritmo tetha sea abolido impidiendo la manifestación normal

del sueño MOR. Por su parte, la amígdala está íntimamente conectada con locus coeruleus, núcleo del rafe dorsal, núcleo tegmental laterodorsal, así como otras regiones pontinas, (Morrison *et al*, 1999) que desempeñan un papel importante en la iniciación y mantenimiento del sueño, de tal forma que al verse afectada la amígdala se altere la arquitectura normal del sueño.

Existe evidencia de que las estructuras del tallo cerebral, incluyendo al sistema activador reticular y al tálamo, están involucradas en la hipersensibilidad neuronal durante el sueño (Moruzzi y Magoun, 1949) así como con las descargas sincrónicas de los ataques generalizados (Jasper, 1969; citado por Bazil y Walczak, 1997). Esto puede originar los cambios electroquímicos responsables de la hipersincronicidad observada durante el sueño y facilita la propagación de las crisis epilépticas (Shouse *et al*, 1996; citado por Bazil y Walczak, 1997).

La ELT promueve el deterioro de las distintas fases del ciclo vigilia-sueño y con ello se ven afectadas las funciones que se le ha atribuido al sueño: Adaptación, restauración, reprogramación de la conducta innata, conservación de la energía, maduración del sistema nervioso central, estabilización de los circuitos neuronales, regulación de la excitabilidad neuronal y almacenamiento de memoria, entre otras (Arankowsky, 1997). De aquí la importancia de encontrar fármacos antiepilépticos, que además de evitar las crisis convulsivas, recuperen la arquitectura de éste ciclo.

En general podemos decir que las fases de V, SOL y MOR del ciclo vigilia-sueño, en el modelo de ELT en ratas, se ven afectadas significativamente durante el primer día de registro, a pesar de la administración de OX, por las razones mencionadas con anterioridad. Sin embargo, al analizar con detenimiento el segundo día de registro encontramos diferencias significativas, con respecto a las ratas que

no tienen antiepiléptico. Observándose que la V tiende a reducirse más rápidamente en los animales tratados con OX100 que en aquellos con el tratamiento de OX500 quizá por la presencia de un efecto tóxico, que aunque no llega a ser agudo con dosis altas de la OX (Tecoma, 1999), está presente. Por otro lado en el caso del SOL, las ratas tratadas con OX100 aumentaron considerablemente la cantidad de SOL, y se mantuvieron por encima del control, las tratadas con OX500 se recuperan hasta alcanzar el nivel normal desde el segundo día, y aquellas ratas que solo tienen el AK alcanzan sus niveles basales hasta el tercer día. Es decir, la OX favorece la recuperación de las fases V y SOL de este ciclo tal como sucede con su análogo la CX y con otros fármacos antiepilépticos, en humanos, donde se observa un incremento de las fases 3 y 4 del sueño NoMOR ayudando a la estabilización y recuperación de los estados de sueño (Sammaritano y Sherwin, 2000).

Por su parte el MOR presenta un comportamiento distinto, ya que bajo el tratamiento con AK los animales logran recuperarse en el transcurso del tiempo de registro, hasta alcanzar el nivel basal, mientras que los que, además, recibieron OX no llegan a alcanzar los valores basales. Una explicación, aunque un poco especulativa, pudiera ser la mencionada por Gigli y col. en 1997, donde sugieren que la CX, análogo estructural a la OX, al interactuar con el fenómeno antiepiléptico, reduce la presencia del MOR. Esta se basa en la propuesta de Cepeda y Col. (1986) quienes proponen que el sueño MOR puede eliminar una "neurotoxina" endógena, que se acumula durante la V y sueño NoMOR y que es aceptada como un factor hipnogénico inductor del sueño MOR (Gigli *et al*, 1997). La OX, igual que su análogo la CX, pudiera disipar este factor, reduciendo la densidad del sueño MOR y el riesgo de las reacciones epilépticas.

Existen datos en la literatura (Jouvet, 1964) que muestran un incremento compensatorio del sueño MOR de rebote, después de la privación prolongada de sueño. En este modelo de epilepsia, a pesar de que se inhibe totalmente el sueño en ningún caso se presenta el rebote. Se observó que el segundo y tercer día de registro hay un aumento de la fase de sueño MOR, de más del doble del valor registrado el día de las crisis (que fue de 0), el tiempo total de esta fase no excede al de los valores basales (en el caso de OX), lo cual indica que no hay rebote de sueño como se ha indicado para varios modelos experimentales (Naquet, 1991) y en humanos con esta alteración neurológica (Shkurovich *et al*, 1997).

Por otra parte, la epilepsia es un desorden neurológico que se caracteriza por una actividad excesiva, hipersincrónica y sostenida de las neuronas, y dentro de su desarrollo tiene un periodo de iniciación propagación y terminación.

Las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas provocadas por la aplicación sistémica del AK tuvieron una latencia relativamente corta (33.658 ± 18.805 min.) hasta convertirse en un *estatus epilepticus* límbico que duró varias horas, probando así su enorme poder neuroexcitatorio para provocar la ELT (Sperk, 1994). Aquellos animales que fueron tratados previamente con el antiepiléptico OX (100 y 500 mg/Kg) aumentaron su latencia debido a la acción del mismo, al evitar probablemente el disparo repetido de los potenciales de acción dependientes de Na⁺, K⁺ (Tecoma, 1999) y Ca⁺⁺ (Schmutz *et al*, 1994).

En cuanto a la frecuencia de las crisis, hay una reducción considerable para los sujetos pretratados con OX500 con respecto a los otros tratamientos (AK y OX100). Por otro lado la duración de las crisis no se modifica en las ratas tratadas con el antiepiléptico. Esto a pesar de que en varios informes se menciona la

eficiencia de la OX en el control de las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales en el hombre y modelos animales (Wamil *et al*, 1994; Schmutz *et al*, 1994). Una de las causas de que no exista un control absoluto del antiepiléptico en este modelo animal de ELT, es quizá que la OX y su metabolito 10-monohidroxido, son menos activos contra ataques inducidos químicamente que aquellos inducidos por estimulación eléctrica (McLean *et al*, 1994). Por otra parte se sabe que la OX en ratas y perros permanece como tal, en altas concentraciones, después de su administración, mientras que en el humano y en otros primates es convertido inmediatamente a su metabolito principal MHD (Tecoma, 1999).

El AK como modelo experimental de la ELT en rata es una herramienta útil, ya que reproduce de manera fiel, este tipo de epilepsia (Ben-Ari, 1985), produciendo ataques límbicos, con alteraciones farmacológicas, neuroquímicas e histopatológicas. Hay entonces una gran similitud a la ELT en humanos: *status epilepticus* agudo, daño cerebral y un incremento permanente la susceptibilidad a las manifestaciones convulsivas, incluyendo ataques espontáneos (Sperk, 1994). Cabe mencionar que hay un bajo índice de mortandad de los organismos tratados con este fármaco convulsivo. Por todo lo anterior, el AK se puede considerar de gran ayuda para el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos y su efecto en el ciclo vigilia-sueño.

CONCLUSIONES.

- La interacción entre el proceso del sueño y las epilepsias es complicada y reciproca. La ELT desencadenada por la aplicación sistémica de AK y el agente anticonvulsivo llamado OX interfieren con el patrón de sueño normal.
- Por su parte la ELT aumenta drásticamente la vigilia durante las crisis convulsivas, provocando una recuperación lenta de la V y el SOL (tercer día) y MOR (cuarto día) hasta alcanzar los valores basales.
- La oxcarbazepina, como antiepiléptico para este tipo de crisis, disminuye la severidad de las mismas (esto reflejado en el aumento de la latencia a la primera crisis y la disminución en frecuencia por dosis altas).
- La oxcarbazepina con respecto al ciclo vigilia-sueño, aumenta la velocidad de restauración de la V y SOL aunque hay una fragmentación permanente en la densidad de sueño MOR.

GLOSARIO.

Estados de vigilia: cada una de las fases que conforman al ciclo vigilia-sueño: Vigilia, Sueño de ondas lentas y sueño MOR.

Ictal: Patrones conductuales y electroencefalográficos que se presentan durante una crisis epiléptica.

Interictal: Patrones conductuales y electroencefalográficos que se presentan entre dos crisis epilépticas.

Posictal: Patrones conductuales y electroencefalográficos que se presentan después de una crisis epiléptica.

Paroxístico: Acceso violento de una enfermedad, en éste caso, la epilepsia.

REFERENCIAS.

- Aguayo, G. Estatus Epilepticus: etiología y factores desencadenantes. *Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*. 1991. 6: S22-S28.
- Alvarado, R. Polisomnografía computarizada. En: *Medicina del sueño: aspectos básicos y clínicos*. Ed Javier Velázquez Moctezuma. Sociedad Mexicana del Sueño México –UAM-I. 1997. pp. 251-301.
- Arankowsky, G. Las funciones del sueño. En: *Medicina del sueño: aspectos básicos y clínicos*. Ed Javier Velázquez Moctezuma. Sociedad Mexicana del Sueño México –UAM-I México. 1997. pp. 235-247.
- Bazil, C. Sleep and Epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2000. 13: 171-175.
- Bazil, C. y T. Walczak. Effects of Sleep and Sleep Stage on Epileptic and Nonpileptic Seizures. *Epilepsia*. 1997. 38: 56-62.
- Ben-Ari, Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 1985. 14: 375-403.
- Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O. y Naquet. Evidence suggesting secondary epileptogenic lesions after kainic acid: pretreatment with diazepam reduces distant but not local brain damage. *Brain Research*. 1979. 165: 362-365.

- Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Riche, D., Ghilini, G. y R. Naquet. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*. 1981. 6: 1361-1391.
- Berger, M., Lassmann, H. y O. Hornykiewicz. Limbic seizures without brain damage after injection of low doses of kainic acid into the amygdala of freely moving rats. *Brain Research*. 1989. 489: 261- 272.
- Bertram, E. y J. Cornett. The evolution of a rat model of chronic spontaneous limbic seizures. *Brain Research*. 1994. 661:157-162.
- Beydoun, A., Sachdeo, R., Rosenfeld, W., Krauss, G., Sessler, N., Mesenbrink, P., Kramer, L. y J. D'Souza. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. *Neurology*. 2000. 54: 2245- 2251.
- Blum, D. New Drugs for Persons with Epilepsy. *Advances in Neurology*. 1998. 76: 57- 87.
- Brailowsky, S., Hirsch, E. y C. Marescaux. 1997. Elementos fisiopatológicos de los procesos epilépticos. En: *Epilepsia*. Eds Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía México. pp.103-144.

- Carvajal, G. y S. Meza. La Planeación de Fármacos Antiepilépticos. En: *Epilepsia*. Editores Fera, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 183-188.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981. 22: 486-501.
- Crespel, A., Baldy-Moulinier, M. y P. Coubes. The Relationship between Sleep and Epilepsy in Frontal and Temporal Lobe Epilepsy: Practical and Physiopathologic Considerations. *Epilepsia*. 1997. 39: 150-157.
- Dam M., Ekberg, R., Loyning, Y., Waltimo O. y K. Jakobsen. A double-blind study comparing oxcarbazepina and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research*. 1989. 3:70-76.
- Datta, S. PGO Wave Generation: Mechanism and functional significance. En *Rapid Eyed Movements Sleep*. Eds Mallick, B. y S. Inoué. Narosa Publishing House. India. 1999. pp 51-67.
- Dawson, R. y D. Wallace. Kainic acid-induced Seizures in aged rat: Neurochemical correlates. *Brain Research. Bulletin*. 1992. 29: 459-468.
- Del Valle, R. y R. Alvarado. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En: *Epilepsia*. Editores Fera, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 277-298.

- Dichter, M. Mechanisms of Action of New Antiepileptic Drugs. *Advances in Neurology*. 1998. 76: 1-9.
- Engel, J. Concepts of Epilepsy. *Epilepsia*. 1995. 36: S23-S27.
- Fisher, R. Animal models of the epilepsies *Brain Research Rev.* 1989. 14:245-278.
- Fitz, J. y J. McNamara. Spontaneous interictal spiking in the awake kindled rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1979. 47:592-595.
- French, E., Aldinto, C. y R. Schwarcz. Intrahippocampal kainic acid, seizures and local neuronal degeneration: relationships assessed in unanesthetized rats. *Neurosciences*. 1982. 7: 2525-2536.
- French, J., Williamson, P., Thadani, V., Darcey, T., Mattson, R., Spencer, S. y D. Spencer. Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physiology examination. *Annals in. Neurology*. 1993. 34: 774-780.
- Gigli, G., Placidi, F., Diomedì, M., Maschio, M., Silvestri, G., Scalise, A. y M. Grazia. Nocturnal Sleep and Daytime Somnolence in Untreated Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Changes After Treatment with Controlled-Release Carbamazepine. *Epilepsia*. 1997. 38: 696-701.
- Gloor, P. y RG. Fariello. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends in Neuroscience*. 1988. 11:63-68.

- Goddard, G., McIntyre, D. y C. Leech. A permanent change in the brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*. 1969. 25: 295-330.
- Golden, G., Smith, G., Ferraro, T., Reyes, P., Kulp, J. y G. Fariello. Strain differences in convulsive response to the excitotoxin kainic acid. *NeuroReport*. 1991. 2: 141-144.
- González-Maciél, A., Reynoso-Robles, R., Romero, R., Huerta, B., González, V., Vargas, L. y F. Ayala-Guerrero. Effects of Oxcarbazepine on Behavioral Response and Neuroanatomical Alterations Following Administration of Kainic Acid. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2000. 43: 35-37.
- Hellier, J. y F. Dudek. Spontaneous motor seizures of rat with kainite-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Research*. 1998. 35: 47-57.
- Hellier, J., Patrylo, P., Buckmaster, P. y F. Dudek. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainite: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 1998. 31: 73-84.
- Hobson, A. Neuronal control of sleep. En: *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms*. Ed. Turek, F. Marcel Dekker, Inc. New York. 1999. pp. 81-109.
- Isojarvi, J., Airaksinen, K., Mustonen, J., Pakarinen, A., Rautio, A., Pelkonen, O. y V. Myllylä. Thyroid and Myocardial Function After Replacement of Carbamazepine by Oxcarbazepine. *Epilepsia*. 1995. 36: 810-816.

Jellestad, F. y S. Grahnstedt. Electroencephalographic activity after Kainic acid and ibotenic acid injections in the amygdaloid complex. *Brain Research*. 1985. 340: 229-234.

Jouvet, D., Vimont, P., Delorme, F. y M. Jouvet. Etude de la privation de phase paradoxale du sommeil chez le chat. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*. 1964. 158: 756-759.

Martínez, D. y P. Mandel. Mecanismos de Acción de Fármacos Antiepilépticos. En: *Epilepsia*. Eds Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 158-172.

Mathern, G., Babb, T., Vickrey, B., Melendez, M. y J. Pretorius. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1995. 118:105- 118.

Matsumoto, H. y C Ajmone-Marsan. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. *Experimental Neurology*. 1964. 9:305-326.

McLean, M., Schmutz, M., Wamil, W., Olpe, H, Portet. C. y K. Feldmann. Oxcarbazepine: Mechanisms of Actions. *Epilepsia*. 1994. 35: S5-S9.

Meldrum, B. Neurotransmission in Epilepsy. *Epilepsia*. 1995. 36: S30-S35.

Meldrum, B. Update on the mechanisms of action of anticonvulsant drugs. *Epilepsia*. 1996. 37: 4-11.

- Miller, A., Shamban, A., Corddry, D. y C. Kiney. Cerebral metabolic responses to electroconvulsive Shock and their modification by Hypercapnia. *Journal of Neurochemistry*. 1982. 38:916-924.
- Morrison, A., Sanford, L. y R. Ross. Initiation of Rapid Eyed Movements Sleep: Beyond the Brainstem. En *Rapid Eyed Movements Sleep*. Eds Mallick, B. y S. Inoué. Narosa Publishing House. India. 1999. pp. 51-67.
- Moruzzi, G. y HW. Magoun. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1949. 1: 455-473.
- Nadler, J., Perry, B. y C. Cotman. Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 1978. 271: 676-677.
- Nakken, K., Bjørholt, P., Johannessen, S., Løyning, T. y E. Lind. Effect of physical training on aerobic capacity, seizures occurrence, and serum level of Antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1990. 31:88-94.
- Naquet, R. Epileptic manifestations and influence on sleep in the baboon *Papio papio*. En: *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*. Eds. Degen, R. Y E. Rodin. Elsevier Science Publishers. USA. 1991. pp. 9-17.
- Nelson, M., Zaczek, R. y J. Coyle. Effects of sustained Seizures produced by intrahippocampal injection of kainic acid on noradrenergic neurons: Evidence for focal control of norepinephrine release. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980. 214: 694-702.

- Nicolau, M., Akaárir, M., Gamundí, A., González, J. y R. Rial. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology*. 2000. 62:379-406.
- Otero, E. Cambios Bioquímicos en el *Status Epilepticus*. *Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*. 1991. 6: S13-S21.
- Patsalos, P., Stephenson, T., Krishna, S., Elyas, A., Lascelles, P. y C. Willes. Side-effects induced by carbamazepine-10-11- epoxide. *Lancet*. 1985. 2: 496.
- Pinard, E., Rigaud, A., Riche, D., Naquet, R. Y J. Şeylaz. Continuous determination of the cerebrovascular changes induced by bicuculline and kainic acid in unanaesthetized spontaneously breathing rats. *Neuroscience*. 1987. 23: 943-952.
- Piredda, S. y K. Gale. A crucial epileptogenic site in the deep prepiriform cortex. *Nature*. 1985. 317: 623-635.
- Prince, D. y R. Wong. Human Epileptic neurons studied *in vitro*. *Brain Research*. 1981. 210: 323-333.
- Quigg, M., Straume, M., Menaker, M., y E. Bertram. Temporal distributions of partial Seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Annals in Neurology*. 1998. 43:748-755.

- Rechtschaffen, A. y A. Kales (Eds.). 1968. Berger, J., Dement, W., Jacobson, A., Johnson, L., Juvet, M., Monroe, L., Oswald, I., Roffwarg, H., Roth, B. y R. Water. A Manual of Standardized terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of the Human Subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office. Washington.
- Rogawski, M. y R. Porter. Antiepileptic Drugs: Pharmacological Mechanisms and Clinical Efficacy with Consideration of Promising Developmental Stage Compounds. *Pharmacological Reviews*. 1990. 42: 223-285.
- Roldán, E y T Weiss. The cycle of sleep in the rat. *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos*. 1962. 20:152-164.
- Rondouin, G., Baldy-Moulinier, M. y P. Passouant. The influence of hippocampal kindling on sleep organization in cats. Effects of Alpha-methylparatyrosine. *Brain Research*. 1980. 181: 413-424.
- Roth T. y T. Roehrs. Sleep organization and regulation. *Neurology*. 2000. 54: S2-S7.
- Rubio, F. Aspectos Generales y Clasificación de la Epilepsia. En: *Epilepsia*. Eds Fera, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 1-24.
- Ruth, R. Kainic acid lesions of the hippocampus produced iontophoretically: the problem of distant damage. *Experimental Neurology*. 1981. 76: 508-527.
- Sammaritano, M. y A. Sherwin. Effect of anticonvulsants and sleep. *Neurology*. 2000. 54: S16-S24.

- Schmutz M., Brugger, F., Gentsch, C., McLean M. y H. Olpe. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia*. 1994. 35: S47-S50.
- Schowb, J., Fuller, T., Price, L. y J. Olney. Widespread patterns of neural damage following systemic or intracerebral injection of kainic acid: a histological study. *Neuroscience*. 1980. 5: 991-1014.
- Schwabe, S. Oxcarbazepine: Clinical Development Program. *Epilepsia*. 1994. 35: S51-S53.
- Shkurovich, M., Drucker, R., Collado M., Pascual, R. y B. Reyes. Sueño, privación de sueño y epilepsia. En: *Epilepsia*. Eds Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 335-368.
- Shouse, M. y M. Serman. Kindling a sleep disorder: degree of sleep pathology predicts kindled seizures susceptibility in cats. *Brain Research*. 1983. 271: 196-200.
- Solís, H., Bravo, J., Galindo, J. Y E. López. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: *Epilepsia*. Editores Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 66-81.
- Spencer, D. y S. Spencer. Hippocampal resections and the use of human tissue in defining temporal lobe epilepsy syndromes. *Hippocampus*. 1994. 4:143-249.

- Sperk, G. Kainic Acid Seizures in the Rat. *Progress en Neurobiology*. 1994. 42: 1-32.
- Tanaka, T., Tanaka, S., Fujita, T., Takano, K., Fukuda, H., Sako, K. Y Y. Yonemasu. Experimental complex partial seizures induced by a microinjection of kainic acid into limbic structures. *Progress in Neurobiology*. 1992. 38: 317-334.
- Tapia, R. Modelos neuroquímicos de epilepsia experimental. *Gaceta Medica de México*. 1992. 128: 443-446.
- Tapia, R. y L Massieu. Neuroquímica de los Procesos Epilépticos: sinapsis inhibitoras y excitadoras. En: *Epilepsia*. Eds Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 85-98.
- Tecoma, E. Oxcarbazepina. *Epilepsia*. 1999. 40: S37-S46.
- Timo-laria, C., Negrão, N., Schmider, W., Hoshino, K., Lobato de Menezes C. y T. Leme da Rocha. Phases and States of Sleep in the rat. *Physiology and Behavior*. 1970. 5: 1057-1062.
- Van Amelsvoort T., Bakshi, R., Devaux, C. y S. Schwabe. Hiponatremia associate with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia*. 1994. 35:181-188.
- Velasco, A., Medina, S. y G. Ortiz. Cambios neuromorfológicos asociados a las convulsiones. En: *Epilepsia*. Eds Feria, A., Martínez, D., y F. Rubio. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1977. pp. 25-42.

- Vertes, R. Brainstem Mechanisms of Slow-Wave Sleep and REM Sleep. En *Brainstem Mechanisms Behavior*. Eds Klemm, W. y R. Vertes. New York. 1990. pp. 534-583.
- Wamil, A., Schmutz, M., Portet, C., Feldmann, K. y M. McLean. Effects of Oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *European Journal of Pharmacol.* 1994. 271:301-308.
- Wozniak, S., Stewart, G., Miller, P. y J. Olney. Age-related sensitivity to kainate neurotoxicity. *Experimental Neurology*. 1991. 114: 250-253.
- Wuerthele, S., Lovell, K., Jones, M. y K. Moore. A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Research*. 1978. 149: 489-497.
- Zee, P. y F. Turek. Introduction to Sleep and Circadian Rhythms. En: *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms*. Ed. Turek, F. Marcel Dekker. Inc. New York. 1999. pp. 1-17.