



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE PSICOLOGIA

EFFECTO DEL ACIDO VALPROICO EN LOS PATRONES DE SUEÑO  
ALTERADOS POR CRISIS EPILEPTICAS INDUCIDAS POR ACIDO  
KAINICO EN RATAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A:

ANA MARIA HERNANDEZ ALCAZAR

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

SINODALES: MTRO. ALFONSO SALGADO BENITEZ

DRA. IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLA

MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON

DR. CESAR CASASOLA CASTRO



MEXICO, D. F.

MARZO 2004



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.

*La muerte no es nada. Sólo me he refugiado en la habitación de al lado.  
Yo soy yo y tú eres tú. Tal como fuimos el uno para el otro, seguimos siendo.*

*Lláname por mi diminutivo de siempre. Háblame como solías.  
No cambies de tono. Ni solemnidad forzada, ni aflicción quiero escuchar.*

*Ríe como reíste siempre de nuestras pequeñas bromas.  
Juega....sonríe....piensa en mí....reza por mí.  
Deja que mi nombre siga siendo la palabra familiar que era.  
Que sea pronunciado sin afectación, sin la más pequeña sombra.  
La vida significa lo mismo que siempre, sigue igual que siempre.  
Hay continuidad, absolutamente ininterrumpida.  
¿Acaso debo desaparecer del pensamiento porque haya desaparecido de la vista?*

*Estoy esperándote....será sólo un rato.  
Muy cerca de aquí, a la vuelta de la esquina.  
Todo está bien.*

*A la memoria de Pablo César Llamas Arango.*

*Siempre serás una presencia ausente en mi vida, que forma  
parte de mí.*

A mi hija Annel, que con su sonrisa y alegría me estimula para  
seguir adelante.

A mi mamá, cuya fortaleza me inspira a ser lo mejor que puedo ser.

A mi papá, quién siempre estará en mi corazón.

A todos mis hermanos, en especial a Antonio de quien he aprendido tanto.

A Cristián Ortega Barrera por su amistad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el apoyo económico brindado al presente proyecto de investigación, que forma parte del proyecto titulado: "Modelo animal para el estudio de fármacos antiepilépticos", proyecto IN222001, a cargo del Dr. Fructuoso Ayala Guerrero.

Quiero hacer patente mi agradecimiento al Dr. Fructuoso Ayala Guerrero, por el apoyo brindado en la puesta en marcha del presente proyecto de investigación.

Agradezco a la Mtra. Graciela Mexicano Medina y Biol. Leonel Vargas Reyna por sus valiosos conocimientos y el apoyo técnico brindado en la realización del presente proyecto.

Se agradece a los sinodales: Mtro. Alfonso Salgado Benitez, Dra. Irma Yolanda del Río Portilla, Mtra. Gabriela Orozco Calderón y Dr. César Casasola Castro por sus valiosos comentarios, acertadas correcciones y amables sugerencias a cerca del presente trabajo.

Ofrezco mi agradecimiento por todo el apoyo, el cariño y la comprensión brindada por la familia Arango. En especial a la sra. Macrina Arango, al sr. Norberto Llamas y a Marcos Llamas, por su amistad y por permitirme ser parte de su familia.

Agradezco la valiosa amistad de Azalea, Enrique y Rosalba, que hicieron más amenos todas los días y horas de trabajo invertido en la realización del presente proyecto.

Finalmente, agradezco a todas aquellas personas a las que he conocido, que me dejaron una huella imborrable y han llegado a ser parte de mi historia.

Muchas Gracias.

## INDICE.

CONTENIDO	PAGINA
Resumen.....	1
Antecedentes.....	1
1. Concepto.....	2
1.1. Aspectos sociales y Psicológicos de la epilepsia.....	2
1.2. La epilepsia como problema de salud pública.....	3
1.3. Etiología.....	4
1.4. Descripción de los tipos de epilepsia.....	4
1.5. Epilepsia del lóbulo temporal.....	6
1.6. Mecanismos básicos de la epilepsia.....	7
1.7. Neurotransmisión en la epilepsia.....	8
Fármacos antiepilépticos.....	12
2. Desarrollo de fármacos antiepilépticos.....	12
2.1. Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos.....	12
2.2. Acido Valproico.....	13
Modelos experimentales de epilepsia.....	13
3. El ácido kaínico como modelo de epilepsia del lóbulo temporal...	16
3.1. La administración de ácido kaínico en la inducción de crisis.....	17
3.2. Acción neuroexcitadora del ácido kaínico.....	18
Ciclo vigilia-sueño.....	19
4. Vigilia.....	19
4.1. Sueño de ondas lentas.....	20
4.2. Sueño MOR.....	21
Sueño y Epilepsia.....	23
5. Efectos del sueño sobre la epilepsia.....	23
5.1. Efectos de la epilepsia sobre el sueño.....	24
5.2. Efectos de fármacos antiepilépticos sobre el sueño.....	25
Método.....	26
6. Objetivos.....	26
6.1. Hipótesis.....	26
6.2. Sujetos.....	26
6.3. Procedimiento.....	26
1. Anestesia.....	26
2. Implantación de electrodos.....	27
3. Recuperación.....	28
4. Registro poligráfico.....	28
5. Captura y calificación del registro.....	28
Resultados.....	29
1. Datos cualitativos.....	29
2. Datos cuantitativos.....	34
Gráfica de vigilia.....	34
Gráfica de sueño lento.....	35
Gráfica de sueño MOR.....	37
Gráfica de frecuencia de fases MOR.....	37
Gráfica del efecto del AK y AVP sobre ciclo vigilia-sueño.....	38
Discusión.....	39
Conclusiones.....	41
Referencias.....	42

## RESUMEN

Observaciones clínicas y experimentales sugieren que el sueño y la epilepsia son dos fenómenos estrechamente relacionados que se afectan mutuamente. Las crisis epilépticas alteran la arquitectura normal del sueño y la organización de los patrones de sueño pueden indicar sobre la aparición de crisis. La relación entre el sueño y la epilepsia también es afectada por el uso de fármacos antiepilépticos, ya que algunos de ellos pueden evitar la desorganización del ciclo vigilia-sueño.

El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto de la administración de ácido kaínico (neuroexcitador) sobre el ciclo vigilia-sueño, en ratas. Además, conocer si el ácido valproico ejercía un efecto antiepiléptico sobre las crisis inducidas con ácido kaínico.

Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales fueron crónicamente implantadas con electrodos de acero inoxidable con la finalidad de obtener el registro electroencefalográfico, electrooculográfico y electromiográfico.

Los sujetos fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos. Al primer grupo sólo se le administró ácido kaínico (10 mg/kg vía intraperitoneal). El otro grupo fue previamente tratado con una dosis de 150 mg/kg de ácido valproico (antiepiléptico) seguido de la administración de ácido kaínico en la dosis antes señalada.

Se llevaron a cabo registros poligráficos de 10 horas continuas (de 10:00 a 20:00 horas) en situaciones control, experimental y de recuperación para cada grupo. Se cuantificó el tiempo total que los sujetos pasaron en vigilia, sueño lento y sueño paradójico. Los resultados obtenidos bajo las situaciones control se compararon con las experimentales y recuperación para ambos grupos mediante un análisis de varianza (ANOVA) con una significancia de  $p < 0.01$  y  $p < 0.05$ .

Con los resultados obtenidos se concluyó que el ácido valproico no es eficaz contra la inhibición de las crisis epilépticas inducidas con AK, ya que se observó la aparición de crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. Por otro lado, en el grupo tratado con AK se observó una mayor desorganización del ciclo vigilia-sueño que en el grupo previamente tratado con el antiepiléptico, en éste último pudo observarse una recuperación más rápida de la vigilia y el sueño lento. Finalmente, en ambos tratamientos se encontró que el tiempo dedicado al sueño paradójico fue significativamente reducido.

## ANTECEDENTES.

A través de la historia, la humanidad ha atribuido a la epilepsia orígenes naturalistas o místicos, o una combinación entre ellos. La posesión demoníaca fue la causa más comúnmente atribuida a la epilepsia y las personas que padecían dicha enfermedad eran perseguidas y castigadas o se les imponían tratamientos ocultos basados más en supersticiones que en tratamientos científicos (Haynes, S., y Bennett, T., 1992).

La descripción naturalista más acertada de la epilepsia data del año 400 d.C., cuando Hipócrates (citado en Temkin, O., 1971) en su libro sobre *la enfermedad sagrada* describió este desorden como una enfermedad hereditaria de localización cerebral y atribuía la causa a una falta de aire en el cerebro. A pesar de estas observaciones las personas epilépticas eran encarceladas, se les trataba con remedios herbales y eran obligadas a portar amuletos.

Durante la Edad Media la epilepsia llegó a ser conocida como el "mal de caída", la causa era atribuida a los ciclos de la luna o a la posesión demoníaca, los tratamientos se basaban en actos de magia o religiosos. Además, se creía que la epilepsia era contagiosa y muchas personas fueron desterradas de sus casas y aisladas de la población.

En 1878, John Hughlings Jackson (en Balcells, 1999) un famoso epileptólogo escribió la primera definición científica de la epilepsia describiéndola como "una descarga anormal del tejido nervioso" y estableció así una aproximación científica al fenómeno epiléptico.

### 1. CONCEPTO.

Hoy en día, la palabra epilepsia es definida como "una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas) asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas (Gastaut, H., 1989).

Una crisis epiléptica es a su vez, una crisis cerebral que obedece a la descarga excesiva y sincrónica de una agrupación neuronal hiperexcitable y que se expresa por síntomas súbitos y transitorios de naturaleza motora, sensorial, sensitiva, vegetativa y/o psíquica, según la población neuronal responsable. La epilepsia consiste, por tanto, en una afección caracterizada por la repetición de crisis epilépticas. El fenómeno de la epilepsia es resultado de una alteración del equilibrio que debe existir entre los niveles de inhibición y excitación que determinan la descarga neuronal anormal (Rubio, F., 1997).

#### 1.1. ASPECTOS SOCIALES Y PSICOLÓGICOS DE LA EPILEPSIA.

Probablemente, los aspectos que menos se entienden y menos se toman en cuenta en el manejo de la epilepsia son los problemas sociales y psicológicos que conlleva. No importa que tan bien estén controladas las crisis, el temor a que se presenten en cualquier momento siempre está presente y no sólo en quien las padece sino, en todo su entorno inmediato.

Algunos autores (Clausen, J., 1977; Henrksen, O., 1977) sostienen que en la familia de un individuo con crisis, la confirmación de la enfermedad epiléptica puede determinar la aparición de sentimientos diversos como ansiedad, culpa, vergüenza, confusión, incredulidad y negación o actitudes

sobreprotectoras que pueden dificultar la aceptación de la enfermedad e incluso se puede dejar de buscar ayuda médica por miedo a ser estigmatizados.

Henssen (1977) señala que la aceptación de la epilepsia por los padres o por un adulto que la padece, exige un tiempo de acomodación emocional a los cambios que genera la nueva situación. También se requiere información para conocer realmente en que consiste la epilepsia, sus características reales y las limitaciones que puede generar en cada caso. Además, sostiene que sólo con ese tiempo y esa información se pueden combatir con éxito los prejuicios sociales y el desconocimiento cultural, que en la mayoría de los casos son los grandes obstáculos que se presentan ante una persona con epilepsia y su familia. Obstáculos para su bienestar y desarrollo personal.

Desafortunadamente, la falta de información y las concepciones erróneas acerca de la epilepsia prevalecen aún en nuestros días y han creado un prejuicio general en contra de las personas epilépticas. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (García-Pedroza, 2001) en el cuál, se encontró que las personas epilépticas expresaban sentir temor y tensión constantes; se percibían como dependientes, menospreciadas, rechazadas o excluidas y presentaban tendencia hacia el aislamiento.

Además, las personas con epilepsia experimentan restricciones en muchas áreas de su vida, que incluyen la exclusión en la participación de actividades recreativas, situaciones sociales, de empleo o de la vida cotidiana como el conducir un auto (Drazkowski, J., 2003).

En general, las medidas a aplicar por los profesionales que dirigen el tratamiento integral de un paciente epiléptico van encaminadas a favorecer la intercomunicación de todo tipo de sentimientos y opiniones sobre la epilepsia, que favorezcan un ambiente familiar y social que permitan al individuo desarrollarse con la autoconfianza para ser independiente y llevar una vida normal en sus relaciones con iguales, estudios, trabajo, actividades recreativas, deportes, etc. El objetivo del manejo integral del paciente epiléptico, no es sólo asegurar que reciba el mejor tratamiento farmacológico o quirúrgico sino ayudarlo a resolver problemas sociales y emocionales.

El rechazo de la sociedad hacia la persona con epilepsia esta basado fundamentalmente en la ignorancia y prejuicio hacia el problema de salud y una medida para contrarrestar la marginación del paciente es el impulso de programas de educación para la salud que permitan a las personas epilépticas llevar una mejor calidad de vida.

## **1.2. LA EPILEPSIA COMO PROBLEMA DE SALUD PUBLICA.**

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes que requieren de una atención médica regular, lo que implica altos costos económicos, limitación en el estilo de vida del individuo y consecuencias psicosociales como el desempleo o la estigmatización (Baker, G., Buck, A. y Jacoby, M. 2000).

Es difícil determinar con exactitud el número real de personas con epilepsia, debido entre otras razones a que la condición puede "escondarse", pero se acepta que al parecer la prevalencia del número de pacientes es uniforme en todo el mundo, situada entre el 0,5 y 0,8 % de la población en general (como mínimo 1 epiléptico por cada 200 habitantes) y la incidencia es de alrededor del 3 % (García-Pedroza, 2001). La justificación de la epilepsia como problema de salud pública, no es debida a la alta tasa de prevalencia o mortalidad, sino al deterioro en la calidad de vida del paciente, al no tener garantizado el control médico de sus crisis y al ser rechazado por su grupo social.

### 1.3. ETIOLOGÍA.

Se considera que la génesis de los ataques epilépticos esta relacionada con la presencia de lesiones orgánicas o de una determinada alteración funcional localizada en alguna estructura cerebral. Otros posibles factores etiológicos incluyen cicatrices resultantes de un traumatismo craneal, infecciones parasitarias, particularmente la neurocisticercosis, tumores, alteraciones en la irrigación sanguínea del cerebro, desordenes metabólicos o lesiones ocurridas durante el parto (Jallon, P., 1997). O bien, alteraciones de las membranas neuronales y un desajuste de la interacción entre terminaciones sinápticas inhibitorias y excitatorias, que pudiera resultar en el desencadenamiento de las crisis epilépticas (Tapia, R., 1992).

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, el cual es un fenómeno dinámico que en parte está determinado genéticamente, pero puede ser alterado por factores ambientales, incluyendo daño cerebral y agentes farmacológicos.
- b) Disturbios epileptogénicos específicos, los cuales causan una epilepsia crónica en individuos susceptibles. Algunas de las causas de estos disturbios son: las enfermedades neurológicas intracraneales (contusión cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural), tumores intracraneales, enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, toxemia gravídica, encefalopatía), infecciones intracraneales (meningitis, encefalitis), enfermedades cerebrales perinatales (hipoxia, isquemia, hemorragias), enfermedades cerebrales degenerativas o desmielinizantes y alteraciones metabólicas como la hiponatremia, la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipoglucemia.
- c) Los factores de precipitación son perturbaciones endógenas o exógenas que evocan ataques epilépticos en tiempos puntuales. Entre los factores de precipitación se encuentran la ingesta de alcohol, la fiebre y la privación de sueño, algunas personas tienen una sensibilidad específica a factores de precipitación particulares como la luz intermitente o estímulos específicos (Engel, 1995).

Al referirse acerca de la etiología, se debe recordar que la epilepsia por si misma, no constituye una enfermedad específica, sino que es una expresión clínica de múltiples trastornos cerebrales cuya naturaleza puede o no ser conocida. Atendiendo a este criterio La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1985) hizo la distinción entre epilepsia esencial o idiopática y epilepsia secundaria o sintomática.

- a) La epilepsia esencial llamada también epilepsia idiopática o verdadera, ha venido definiendo toda forma de epilepsia en la que el trastorno cerebral causante de las crisis no tiene una etiología definida.
- b) En la epilepsia secundaria o sintomática, las crisis son la consecuencia de un trastorno cerebral ocasionado por una causa conocida. Estas causas son muy variadas y pueden actuar desde el momento de la fecundación y durante toda la vida del individuo.

### 1.4. DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE EPILEPSIA.

El sello electrofisiológico característico de la epilepsia son la descarga neuronal espiga-onda rítmica (ausencias), las poliespigas (mioclonias) o multiespigas (crisis tónicas) o bien ritmos rápidos reclutantes seguidos de espiga-onda rítmica (crisis tónico-clónica) electroencefalográficas (EEG) interictales (interictal: periodo de tiempo que transcurre entre episodios de crisis) que se conocen por modelos experimentales y en pacientes con epilepsia, que reflejan una hiperpolarización y despolarización anormal de la membrana, evento que ocurre sincrónicamente en muchas neuronas de la

región epileptogénica. Las espigas electroencefalográficas se forman por la suma de cambios de despolarización paroxística excitatoria, la onda lenta EEG es formada por la suma de potenciales hiperpolarizantes inhibitorios (Dyken, M., Yamada, T. y Lin-Dyken, D., 2001).

La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1985) dividió a los eventos ictales (se denomina así a la propia crisis) en dos grandes grupos, los generalizados (que comienzan simultáneamente en ambos lados del cerebro) y los parciales (que comienzan en solo una parte de un hemisferio).

#### a) Crisis generalizadas:

Son crisis epilépticas caracterizadas por la alteración de la conciencia y manifestaciones vegetativas en masa con o sin signos motores (convulsiones) y se corresponden con una descarga epiléptica crítica bilateral sincrónica y simétrica.

Las crisis generalizadas de ausencia (también conocidas como petit mal) consisten en una suspensión o atenuación de la conciencia de breve duración, debida a una descarga EEG bilateral, sincrónica y simétrica de punta onda a tres ciclos por segundo.

Otro tipo de crisis generalizadas pueden consistir solamente en movimientos motores (mioclónicas, clónicas o tónicas) o en una repentina pérdida del tono muscular (atónicas). Sin embargo, la crisis epiléptica generalizada más frecuente es la tónico-clónica (o grand mal). Estas crisis convulsivas empiezan de forma repentina, durante la fase tónica el paciente puede caer al suelo en forma rígida y perder el control del esfínter urinario o rectal. La fase tónica típica dura alrededor de 30 segundos antes de evolucionar a sacudidas clónicas de las extremidades que duran 1 o 2 minutos y pueden acompañarse de mordeduras en la lengua o mejillas, golpes contra objetos o muebles que estén cerca del paciente. Esta fase activa de la crisis generalizada tónico-clónica va seguida de una fase post-crítica (tiempo que transcurre después de una crisis hasta que el sujeto recupera las funciones neurológicas normales) durante la cual la persona queda inconsciente varios minutos. Después de la crisis el sujeto puede estar somnoliento y quejarse de cefalea o dolor muscular. El electroencefalograma muestra ritmo reclutante durante la fase tónica y se interrumpe periódicamente por ondas lentas durante la fase clónica.

Desde el punto de vista electroencefalográfico, las crisis generalizadas se caracterizan por una descarga crítica bilateral, sincrónica y simétrica.

#### b) Crisis parciales:

Son aquellas crisis epilépticas cuyos síntomas iniciales, ya sean motores, vegetativos, sensoriales o psíquicos, no son tan extensos como en una crisis generalizada y reflejan una descarga neuronal más o menos localizada en una parte del cerebro. Este tipo de crisis son muy variadas, según sean las funciones de la población neuronal que intervienen en la descarga.

Las crisis pueden continuar siendo parciales y tener la misma sintomatología durante toda la fase, otras ocasiones la descarga neuronal excesiva puede extenderse alrededor del foco inicial a otros grupos neuronales conectados con él, dando lugar a síntomas adicionales.

En otras ocasiones, cuando la descarga tiene mayor propagación, la crisis inicial se convierte en una crisis unilateral, o en una crisis generalizada casi siempre de tipo tónico-clónica, tratándose entonces de una crisis parcial secundariamente generalizada.

Desde el punto de vista electroencefalográfico, las crisis parciales se caracterizan por una descarga epiléptica crítica más o menos localizada en el área cortical correspondiente a la descarga neuronal.

## 1.5. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma de epilepsias más devastadora comúnmente encontrada en la población adulta, los ataques involucran pérdida de conciencia, lo cual limita el estilo de vida del individuo y lo expone a un constante daño físico (Represa, A., Robain, O., Tremblay, E. y Ben-Ari, Y., 1989). En algunos pacientes con este tipo de epilepsia se ha observado que hay un incremento progresivo en la frecuencia de las crisis que pueden ocurrir como parte de una epilepsia crónica, y que puede llegar a ser refractaria con el uso de medicamentos anticonvulsivos (Hellier, J. y Dudek, F., 1998).

Las observaciones anatomopatológicas obtenidas por el estudio de las crisis epilépticas repetitivas, tanto en cerebros humanos como en modelos animales muestran lesiones en áreas de mayor susceptibilidad como el hipocampo, la región parahipocámpal, uncus, amígdala, cerebelo, corteza cerebral, tálamo y cuerpo estriado (Wuerthele, S., Lovell, K., Jones, M. y Moore, K., 1978; Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O. y Naquet, O., 1979; Trachtenberg, M., 1989; Fera, A., Castillo, S. y Ortiz, G., 1997; Tooyama, I., Bellier, J. Park, M., Minnasch, P., Vemura, S., Hisano, T., Iwami, M., Aimi, Y., Yasuhara, O. y Kimura, H., 2002; Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S., Anderman, F. y Arnold, D., 2003; Kobayashi, E., D'Angostino, A., Lopes-Cendes, I., Berkovic, S., Li, M., Andermann, E., Andermann, F. y Cendes, F., 2003).

Las crisis epilépticas originadas en el lóbulo temporal (uncus, hipocampo y amígdalas) están asociadas con sintomatologías que incluyen: 1) síntomas sensoriales (visuales, sensitivos, olfatorios o gustativos) 2) síntomas mentales como confusión, pensamiento forzado, alucinaciones y fenómenos de lo ya vivido (*deja-vu*), 3) síntomas viscerales (sensaciones epigástricas, movimientos masticatorios con salivación y automatismos orales) 4) síntomas somatomotores (movimientos tónico-clónicos) y 5) sensación de miedo (Ben-Ari, Y., 1985; Rubio, 1997).

La ELT se caracteriza por la presencia de crisis parciales simples, parciales complejas o secundariamente generalizadas originadas en el sistema límbico, donde se ven involucradas la formación hipocámpal y el complejo amigdalino (Ben-Ari, 1985) se propagan a través del hipocampo hacia la amígdala de donde se proyectan hacia los hemisferios cerebrales (Swanson, T., 1995). Dichas crisis pueden evolucionar hasta convertirse en crisis generalizadas tónico-clónicas (Hellier y Dudek, 1998) que pueden durar de 1 a 2 minutos. El EEG puede mostrar asimetría a nivel de los lóbulos temporales o mostrar hiperactividad (espigas) a nivel del área epiléptica.

La ELT puede presentarse a cualquier edad. Entre los factores etiológicos se incluyen anomalías en estructuras límbicas o esclerosis en estructuras como hipocampo, amígdala y la región parahipocámpal. Los estudios de pacientes con ELT también indican la asociación entre una agresión inicial (por ejemplo, una convulsión febril prolongada o un episodio de encefalitis) que actuarían como interruptor que activarían una serie de alteraciones fisiológicas o anatómicas, que inducirían el desarrollo posterior de crisis epilépticas parciales complejas (French, J., Williamson, P., Thadani, V., Darcey, T., Mattson, R., Spencer, S. y Spencer, D., 1993). El periodo de latencia para la aparición de las crisis puede abarcar de 5 a 10 años en los cuáles, los ataques se vuelven recurrentes, presentándose de manera azarosa o en grupo con intervalos variables.

Al igual que en otro tipo de crisis, la ELT también ha sido asociada con alteraciones del sueño, entre los que se encuentran, inestabilidad, fragmentación del sueño nocturno y decremento del tiempo total de sueño paradójico (Gigli, G., Placidi, F., Diomedì, M., Maschio, M., Silvestri, G., Scalise, A. y Marciani, M., 1997).

Debido al difícil manejo farmacológico de la ELT, la extirpación de las zonas epileptogénicas, como el hipocampo y otras estructuras mesiales, que son las que participan en el origen de las crisis del lóbulo temporal, se han convertido en una opción para el tratamiento de este padecimiento. Se ha descrito que las cirugías del lóbulo temporal, que involucran al hipocampo, realizadas en pacientes con

crisis farmacológicamente intratables, dan como resultado una reducción significativa del número de crisis (Sperling, M., O'Connor, M. y Saykin, A., 1992).

Los principales factores que determinan el éxito en la cirugía, son la elección adecuada del paciente con epilepsia que se origina en un solo lóbulo y la localización precisa del área del lóbulo temporal que debe ser extirpada (Antel, S., Li, L., Cendes, F., Collins, D., Keamey, R., Shinghal, R. y Arnold, D., 2002; Vermathen, P., Ende, G., Laxer, K., Walker, J., Knowlton, R., Barbaro, N., Matson, G. y Weiner, M., 2002.). Sin embargo, aunque la cirugía puede ayudar a detener las crisis generalizadas (callosotomía) o curar las crisis (resección), existen secuelas que no se pueden revertir como son los problemas cognoscitivos, alteraciones de lenguaje, la segregación social, las alteraciones de la personalidad y déficit de memoria (Del Valle, R. y Alvarado, R., 1997). Por ejemplo, el daño al hipocampo puede estar asociado con dificultades en el aprendizaje de nuevas cosas o en la recuperación de dicha información (Giovagnoli, A. y Avanzini, G., 2000).

La ELT es un síndrome progresivo, en el cual posiblemente "ataques generen ataques", que provoquen lesiones neuronales, desgaste sistémico por la repetición de las crisis y limitación de las actividades cotidianas del paciente (French y col. 1993) de aquí la importancia de su estudio y manejo clínico.

## **1.6. MECANISMOS BÁSICOS DE LA EPILEPSIA.**

Los mecanismos básicos que originan un desorden convulsivo son diversos, la búsqueda de una simple causa para la aparición de la epilepsia sería una sobresimplificación. Se han propuesto, un número de desórdenes diferentes que, solos o en combinación, pudieran resultar en una descarga epiléptica.

Conceptualmente, la epilepsia se considera como resultado del desbalance entre la excitación e inhibición, la cual puede ocurrir en una variedad de niveles del sistema nervioso. El primer nivel incluye la alteración en la codificación de genes en los canales iónicos, bombas y otros componentes de membrana. El segundo nivel de excitación/inhibición, envuelve la transmisión sináptica, donde alteraciones en receptores o en la síntesis y transporte de neurotransmisores y segundos mensajeros pudiera resultar en el fenómeno epiléptico (Prasad, A., Prasad, C. y Stafstrom, C., 1999).

En términos temporo-espaciales, se puede dividir a la crisis en al menos tres etapas principales: etapa de inicio, fase de propagación y finalización del evento ictal. A continuación se revisan éstos tres aspectos fundamentales del fenómeno epiléptico:

### **a) Inicio de la actividad epiléptica:**

Es aceptado que las crisis epilépticas se presentan cuando un grupo de neuronas en el sistema nervioso descargan potenciales de acción anormales, sincronizados, secundarios a una despolarización repetitiva que interfieren con la función normal del cerebro.

Una de las manifestaciones electroencefalográficas más características de un foco epileptógeno activo lo constituye la llamada espiga epiléptica, potencial transitorio de duración inferior a 70 milisegundos y considerado como producto de la sumación temporal y espacial de eventos sinápticos resultantes de la activación sincrónica de numerosas sinápsis de la misma neurona o grupo de neuronas.

Otero-Siliceo (1997) señala que una crisis epiléptica se inicia por una despolarización anormal en un grupo de neuronas alteradas. La despolarización activa los ingresos de calcio ( $Ca^{++}$ ) y sodio ( $Na^+$ ) y la salida de potasio ( $K^+$ ) el cambio en el balance entre las corrientes de entrada y salida en una célula susceptible generan los brotes de despolarización que se manifiestan eléctricamente como la espiga epiléptica. Los procesos que causan intensa sincronización, prolongada despolarización y pérdida de los

mecanismos intrínsecos de control, pueden facilitar la transición de descargas interictales a descargas ictales.

El proceso de conversión de la actividad interictal a actividad ictal es aun desconocido. En varios modelos experimentales se han identificado factores que contribuyen a esta transición, como son, la excitación recurrente, la depresión progresiva de mecanismos inhibitorios, el aumento en las corrientes iónicas voltaje-dependientes y cambios en el espacio extracelular como el incremento de las concentraciones de  $K^+$  extracelular y decremento de  $Ca^{++}$  intracelular.

#### b) Propagación de la actividad epiléptica:

La propagación de la actividad paroxística puede realizarse a través de redes sinápticas o por medio de interacciones celulares no sinápticas. Dentro del primer mecanismo se encuentra la sincronización intercelular mediada por sinápsis excitadoras o por depresión de las sinápsis inhibitoras. El otro mecanismo involucra factores tales como la concentración iónica (p.e. un aumento significativo de  $K^+$  extracelular, es capaz de despolarizar la célula y favorecer la excitación o una disminución de  $Ca^{++}$  extracelular contribuye a la sincronización, propagación y mantenimiento de la actividad epiléptica) la integridad de los sistemas membranales de transporte y el balance entre los niveles de neurotransmisores excitadores e inhibidores (Otero-Siliceo, 1997).

Se sabe que la propagación de una crisis se efectúa por vías conocidas de proyección a partir del foco epileptógeno. Los cambios celulares que involucran la actividad de una neurona normal a la propagación de una crisis mayor son: la pérdida de respuestas hiperpolarizantes, la despolarización gradual de las neuronas y un incremento en la pendiente de las conductancias despolarizantes. Se ha propuesto que grandes corrientes de ingreso de  $Ca^{++}$  a la célula, juegan el papel más importante de éste proceso (Swanson, 1995).

Estas células exhiben brotes de espigas repetitivas de alta frecuencia, que son proyectados hacia las siguientes células de relevo. De ésta manera, la crisis de descarga puede diseminarse para involucrar partes importantes del cerebro o su totalidad.

#### c) Terminación de la actividad epiléptica:

Los mecanismos involucrados en la terminación de una crisis son menos claros. Se ha propuesto que la hiperpolarización postictal puede deberse a un bombeo electrogénico en la membrana de la neurona y de la glia, con el intento de 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 postictal, se observa una lenta recuperación del potencial presináptico y del potencial postsináptico inhibitorio a su estado normal (Otero-Siliceo, 1997). Además se ha postulado que la formación reticular del tallo cerebral, el cuerpo estriado y el cerebelo, se activan para contrarrestar la actividad epiléptica, interviniendo en un circuito inhibitorio de la actividad convulsiva (Rubio, F., 1986 citado por Otero-Siliceo, 1991).

## 1.7. NEUROTRANSMISIÓN EN LA EPILEPSIA.

Estudios relacionados con la patofisiología de las crisis convulsivas apoyan la hipótesis de que los mecanismos involucrado en dicho desorden son los desequilibrios entre los agentes excitadores e inhibidores que actúan sobre la membrana celular del sistema nervioso.

#### a) Transmisión sináptica mediada por GABA:

La identificación del aminoácido que funciona como neurotransmisor inhibitorio, conocido como, ácido gama-aminobutírico (GABA) ha abierto un extenso panorama en el conocimiento de los mecanismos de control del movimiento y de sus alteraciones.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC) del mamífero. Se ha postulado que el GABA media las acciones inhibitorias de las interneuronas locales en el cerebro y puede mediar también la inhibición presináptica dentro de la medula espinal. Se han encontrado sinápsis inhibitorias GABAérgicas en las neuronas cerebelosas de Purkinje, en las células emisoras de impulsos a la corteza cerebelosa, el bulbo olfatorio, el núcleo cuneiforme, el hipocampo y el núcleo septal lateral. El GABA media también la inhibición dentro de la corteza cerebral y entre el núcleo caudado y la sustancia negra.

Los receptores a GABA se han dividido en dos tipos principales. Uno de ellos es conocido como GABA<sub>A</sub> y está formado por cinco subunidades proteicas, cada una de las cuales tiene cuatro regiones transmembranales, conformadas de modo que en el centro forman un canal que permite el paso de Cl<sup>-</sup>, por lo que cuando este poro se abre por acción del neurotransmisor, la neurona se hiperpolariza y por lo tanto se inhibe. El otro subtipo de receptor llamado GABA<sub>B</sub>, es un miembro de receptores acoplado a proteínas G que actúa tanto en las vías bioquímicas como en la regulación de los canales de iones (Newshdme, E. y Leech, A., 1986).

La participación fundamental de la transmisión sináptica GABAérgica en la regulación de la excitabilidad se ha demostrado en diversas investigaciones, ya que la inhibición de la síntesis, de la liberación sináptica de este neurotransmisor o el bloqueo de su receptor postsináptico producen convulsiones generalizadas (Newshdme y Leech, 1986; Tapia, 1992). Por el contrario, fármacos que facilitan la función de las sinápsis GABAérgicas o los que inhiben la degradación metabólica del GABA tienen efectos anticonvulsivos ( Brailowsky, S., 1999; Bourgeois, B., 2001).

Es posible disminuir la eficacia y funcionamiento del GABA y por tanto producir una desinhibición e hiperexcitabilidad de la neurona postsináptica mediante algunos de los siguientes mecanismos: a) disminución de la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) b) bloqueo del receptor postsináptico, c) aumento en la degradación del GABA o d) daño a la neurona GABAérgica.

#### b) Transmisión sináptica mediada por glutamato:

Actualmente se considera que la mayor parte de las neuronas excitadoras en el SNC de vertebrados utiliza a los aminoácidos glutamato y aspartato como neurotransmisores. Ambos aminoácidos se encuentran a concentraciones muy altas en el encéfalo y ejercen efectos excitadores en las neuronas de casi todas las regiones del SNC. Su distribución generalizada ha tendido a opacar sus funciones como neurotransmisores, pero en la actualidad se acepta en general que el glutamato y posiblemente el aspartato, constituyen los principales transmisores excitadores clásicos en todo el SNC.

Los receptores del glutamato se clasifican desde el punto de vista funcional, como canales de iones de compuerta de ligando (llamados también receptores ionotrópicos) o como receptores metabotrópicos (acoplados a proteínas G). Los receptores metabotrópicos se acoplan por medio de proteínas de fijación de GTP a diversos mecanismos efectores, en tanto que los canales iónicos de compuerta de ligando contienen un canal de cationes que sirve de compuerta al Na<sup>+</sup> y en algunos casos al Ca<sup>++</sup>. Los receptores metabotrópicos están compuestos por una sola proteína de siete amplitudes transmembranales, en tanto que los canales de compuerta de ligando son complejos de multisubunidades (kandel, E., Schwartz, J. y Jesell, T., 2001)

Los canales de iones de compuerta de ligando se subclasifican conforme a la identidad de los agonistas que activan de manera selectiva a cada subtipo de receptor. Estos receptores son los conocidos como no-NMDA que incluyen al AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol

propiónico), al kainato y al quisqualato y los NMDA que reconocen específicamente al ácido N-metil-D aspartato (Tapia, R. y Massieu, L., 1997).

Los receptores de AMPA/kainato median la despolarización rápida a nivel de la mayor parte de las sinápsis glutamatergicas en el encéfalo y la medula espinal. Dichos receptores están acoplados a un canal de  $\text{Na}^+$ . En estado de reposo el receptor NMDA es bloqueado por iones de magnesio, lo que inhibe la respuesta al glutamato. Si la activación de los receptores AMPA/Kainato produce suficiente despolarización de la célula, se desbloquea el canal del receptor NMDA por el magnesio y la respuesta al glutamato se restablece. A medida que este evento se repite excesivamente, se produce inestabilidad en la membrana con la actividad neuronal característica de las crisis convulsivas (Newshdme y Leech, 1986; Waller, D. y Renwick, A., 1994).

La activación de los receptores NMDA requiere no solo la fijación del glutamato descargando a nivel sináptico, sino despolarización simultánea de la membrana postsináptica. Esto se logra mediante la activación de receptores de AMPA/kainato.

Tapia (1992) señala que en el mecanismo de los procesos epilépticos participan alteraciones en la transmisión sináptica GABAérgica o en la excitadora glutamatergica. Una disminución en la primera o un incremento en la segunda puede dar lugar a una hiperexcitabilidad neuronal que conduzca a descargas paroxísticas. Ambos mecanismos pueden ocurrir simultáneamente, ya que la disminución de la inhibición sobre una neurona excitadora con bajo umbral o más aún, con la capacidad de descargar en forma espontánea, resultará en una pérdida del control de la excitabilidad.

En la figura 1 se muestra un esquema de la acción excitadora de los receptores NMDA y no-NMDA, en forma combinada con el efecto inhibitor del GABA, así como el papel del  $\text{Ca}^{++}$  como factor liberador de neurotransmisores desde la terminal presináptica y como catión despolarizante en la membrana postsináptica.

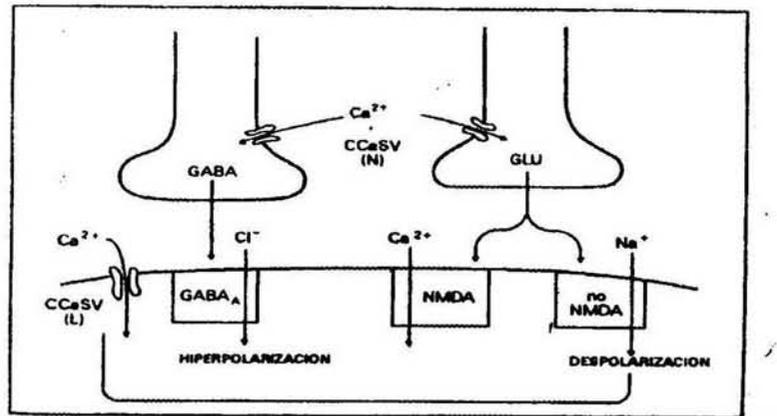


Figura 1. Esquema del funcionamiento conjunto de las sinápsis excitadoras glutamatergicas e inhibitoras GABAérgicas. Cuando el potencial de acción alcanza la terminal presináptica, se abren los Canales de Calcio Sensibles a Voltaje (CcaSV) tipo N y el  $\text{Ca}^{++}$  penetra y dispara el mecanismo liberador del neurotransmisor. En la región postsináptica, el complejo receptor ionóforo de  $\text{Cl}^-$  deja pasar este anión como respuesta a la unión del GABA y la neurona se hiperpolariza. En contraste, la unión del glutamato a sus receptores produce dos tipos de respuesta: la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  asociados al receptor tipo no-NMDA, que produce la despolarización de la membrana, que a su vez causa la apertura de CcaSV, lo cual incrementa aun más la excitabilidad. En el caso del receptor NMDA la hiperexcitabilidad se produce por la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  (Tapia, 1992).

c) Transmisión sináptica mediada por péptidos:

Aunque la exploración del papel de los péptidos opioides ha sido menos estudiada, parecen jugar también un papel importante en los cambios de excitabilidad nerviosa. En la actualidad se conocen una serie de familias de péptidos que poseen secuencias de aminoácidos comunes y su localización en diferentes áreas del cerebro.

Entre los efectos descritos para péptidos en lo relativo a la transmisión nerviosa se encuentran: excitación, sustancia P en motoneuronas y neuronas del núcleo caudado; la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) en el hipotálamo, bloqueo de la actividad neuronal (encefalinas y endorfinas). Sin embargo, la función más importante de los péptidos en el sistema nervioso no es tanto como transmisores, sino como moduladores de la transmisión nerviosa mediadas por otras sustancias, por ejemplo, se ha visto que la TRH y la angiotensina pueden modificar el recambio de serotonina, catecolaminas y acetilcolina. Otros como las encefalinas, pueden modificar la liberación de neurotransmisores en la placa neuromuscular o modificar su acción postsináptica (Sandoval y Torner, 1986).

La secreción de neuropéptidos en el sistema nervioso central es similar a la de los neurotransmisores clásicos, es decir, que depende de un estímulo despolarizante y de la entrada de  $Ca^{++}$  a la terminal nerviosa mediante un mecanismo de exocitosis.

El papel de los opiáceos endógenos en la participación de los fenómenos epilépticos se ha estudiado poco; sin embargo se conocen algunas de sus propiedades epileptogénicas. La administración intraventricular de encefalina, beta endorfina o grandes dosis de morfina producen espigas semejantes a las de convulsiones en el electroencefalograma de ratas, acompañadas de movimientos espasmódicos y de sacudidas tipo "perro mojado" (Frenk y col., 1983 citado por Sandoval y Torner, 1986).

Por otro lado, la administración de morfina aumenta la frecuencia de convulsiones en focos epileptogénicos de la amígdala producidos por kindling eléctrico, ese efecto es bloqueado por naloxona (Le Gall la Salle y col., 1978 en Sandoval y Torner, 1986).

Por otro lado, Meldrum y colaboradores (1979) informaron que la administración de metiodina o leucina-encefalina o de beta endorfina no altera las respuestas mioclónicas inducidas por la fotoestimulación en el mandril (citado por Fernández-Guardiola y col., 1992).

## FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

### 2. DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS:

En las dos últimas décadas se han producido considerables progresos en el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias. Los avances terapéuticos más significativos se han dado en la farmacoterapia con la incorporación de nuevos fármacos antiepilepticos (FAE).

El tratamiento de la epilepsia se inició a mediados del siglo XIX con la introducción de los bromuros por Sir Charles Locock, los cuales presentaban un excelente efecto antiepileptico, pero con una gran toxicidad. En 1912 se empezó a usar el fenobarbital como anestésico y en el mismo año Hauptmann señaló su utilidad en las epilepsias; desde entonces fue prácticamente el único antiepileptico durante un cuarto de siglo, hasta la introducción de la fenitoína (PHT) a la que han seguido un número importante de fármacos, intentando siempre aproximarse a la definición del antiepileptico ideal (Viteri, T., 2001).

A partir de la aparición de los primeros FAE, se han ido modificando en sus diversas estructuras, tratando de mejorar el tratamiento de los diferentes tipos de crisis y disminuir los efectos colaterales, intentando con esto encontrar el fármaco ideal que reúna las siguientes características: 1) eficacia en el control apropiado de la epilepsia y amplio espectro, 2) tolerabilidad, sin que se presenten efectos adversos importantes o crónicos o que al presentarse, éstos sean transitorios, 3) que posean múltiples vías de administración y dosificaciones, 4) la absorción debe ser rápida, no debe metabolizarse, tiene que eliminarse sin modificarse, principalmente por la orina y no debe inhibir el metabolismo de otros fármacos o interactuar con ellos y 5) poseer un mecanismo de acción conocido (Steinhoff, B., Hirsch, E., Mutani, R. y Nakken, K., 2003).

#### 2.1. MECANISMOS DE ACCION DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.

Como se mencionó anteriormente, una neurona puede mostrar actividad exagerada por mecanismos ligados a neurotransmisores, a canales iónicos o a ambos. En el primer caso, el GABA y la glicina son los neurotransmisores inhibidores predominantes en el cerebro y cualquier factor que impida su acción será proconvulsivo. El efecto inverso, favorecer su acción se relaciona con efectos antiepilepticos (Brailowsky, 1999).

Es aceptado que el mecanismo GABAérgico es crucial para la prevención de la actividad epileptiforme; por tanto, el aumento de la inhibición debería ser un medio efectivo para decrementar la excitabilidad anormal de los procesos epilepticos. Para lograr tal incremento se puede: 1. Facilitar la síntesis del GABA y su liberación a la sinápsis, 2. Decrementar su recaptura, 3. Inhibir su degradación y 4. Activar los receptores de GABA (Martínez, D. y Mandel, P., 1997).

Algunos de los FAE 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 GABA transaminasa, la tiagabina que inhibe la recaptura de GABA incrementando la concentración sináptica de éste, la vigabatrina que actúa inhibiendo la GABA transaminasa y el valproato que inhibe la degradación enzimática del GABA (Sammaritano, M. y Sherwin, A., 2000; Viteri, 2001).

Como se mencionó anteriormente en el sistema nervioso la excitación es mediada por los sistemas del glutamato y el aspartato. Sus receptores postsinápticos son críticos tanto para la epileptogénesis, como para la actividad epileptica. Por tanto, se ha postulado que la hiperexcitabilidad

podría controlarse al disminuir la síntesis del glutamato o su liberación (Macdonald, R. en Otero-Siliceo, 1991).

Otras posibilidades de modificar la excitabilidad neuronal radican en afectar los canales iónicos. Los canales iónicos asociados a la excitación neuronal son los de sodio y los de calcio. Si se disminuyen los movimientos de sodio a través de los canales, se obtendrá como efecto una capacidad disminuida de la fibra nerviosa para acarrear señales de alta frecuencia, que son las que intervienen en la generalización de las crisis epilépticas. Por otro lado, existen varios tipos de canales de calcio, cada uno de ellos con características funcionales y farmacológicas distintas, en este sentido se han descrito bloqueadores de los tipo T que disminuyen o bloquean las crisis de ausencia (Brailowsky, 1999).

Entre los fármacos más utilizados que actúan sobre el sistema glutamatérgico se encuentran la lamotrigina, que reduce la liberación del glutamato a través de un efecto inhibitor de los canales de  $\text{Na}^+$  sensibles a voltaje y el topiramato que posee una acción inhibitora sobre la transmisión excitadora mediante el bloqueo de un subtipo de receptor glutamatérgico no-NMDA (Viteri, 2001).

Estos FAE, que aunque no cumplen con todas las características del antiepiléptico ideal, son una importante contribución al tratamiento de las epilepsias. El reto, es encontrar nuevos fármacos que permitan un control satisfactorio de las crisis con menores efectos adversos, que permitan al paciente llevar una vida normal.

## **2.2. ACIDO VALPROICO (AVP).**

El ácido valproico (AVP di-n-ácido propilacético) fue identificado como anticonvulsivante en 1963 por Meunier (citado en McIntosh, G., 1992) cuando era utilizado como solvente de otros agentes anticonvulsivos. En 1964, Carraz (citado por Sandoval, M. y Torner, A., 1986) efectuó los primeros estudios clínicos con valproato de sodio y este compuesto se introdujo comercialmente primero en Francia en 1967 y fue autorizado su empleo en Estados Unidos hasta 1978. Desde entonces, su utilización se ha ampliado rápidamente.

### **a) Propiedades farmacológicas:**

La característica esencial del valproato de sodio (o AVP) es el amplio espectro de su acción anticonvulsionante. Existen numerosas investigaciones que confirman que el AVP posee actividad anticonvulsiva en una amplia variedad de condiciones experimentales .

Por ejemplo, la actividad antiepiléptica del AVP ha sido demostrada en diversos modelos animales (rata, ratón, perro y en el gato) que incluyen la protección contra las crisis provocadas por electrochoques, crisis inducidas químicamente con pentileneuretazol, bicuculina, ácido glutámico, ácido kaínico, estricnina y penicilina intramuscular (Frey y Loscher, 1973 citados por Mervyn, J. y Tyrer, J., 2000; Bourgeois, 2001) crisis inducidas por Kindling y crisis evocadas por efectos fóticos en el baboon *Papio Papio* o contra crisis audiogénicas en el ratón (Brailowsky, S., 1992).

En el hombre el AVP ha probado su efectividad en el control de las crisis de ausencia generalizadas, mioclonias y crisis motoras generalizadas y se ha visto que es menos efectivo para las crisis parciales y parciales complejas, pero puede ser utilizado en monoterapia o en conjunto con otros fármacos, especialmente cuando las crisis parciales se convierten en generalizadas (Bourgeois, 2001).

### **b) Mecanismo de acción:**

Los mecanismos que subyacen al efecto antiepiléptico del AVP, no han sido identificados y más de un mecanismo puede estar involucrado. Los estudios animales sugieren que el efecto antiepiléptico del AVP puede ser mediado a través de cambios en el metabolismo del GABA donde se sugieren diferentes posibilidades que podrían actuar solas o en combinación: a) inhibición de la transaminación

por la GABA transaminasa, b) inhibición de la recaptura de GABA por las terminales nerviosas y glía y c) estimulación de la síntesis de GABA por la enzima descarboxilasa del ácido-glutámico (Mattson, R. y Cramer, J., 1980).

Además también se ha propuesto que el AVP reduce la descarga sostenida, repetitiva y de alta frecuencia de las neuronas al bloquear los canales de Na<sup>+</sup> sensibles a voltaje o al activar la conductancia del K<sup>+</sup> en los canales dependientes de Ca<sup>++</sup> (Bourgeois, 2001).

c) Absorción:

La absorción del AVP es rápida tanto en el hombre como en los animales de experimentación y dependiendo de la forma en que se administra se requieren de 30 a 60 minutos (inyecciones y tabletas respectivamente) para ser absorbido. Su tiempo de vida se ha estimado de 8 a 20 horas, alcanzando sus niveles pico a los 20 minutos cuando se administra vía sistémica. La relativa rápida absorción, distribución, biotransformación y excreción hace adecuada su administración tres veces por día (Mattson y Cramer, 1980).

d) Distribución:

La distribución del AVP está limitada esencialmente a la sangre y al fluido extracelular. En animales de experimentación se ha determinado que el valproato no tiene una distribución uniforme en todas las regiones del cerebro. Este compuesto se acumula preferentemente en el bulbo olfatorio, el núcleo caudado, el putamen, el núcleo acumbens, la formación reticular, la sustancia nigra y el núcleo rojo.

e) Niveles plasmáticos y efecto terapéutico:

La mayoría de los informes indican que hay una relación directa entre la concentración plasmática del valproato y la respuesta terapéutica. Para su efectividad, se requiere un nivel plasmático de 50 µg/ml, concentración a la que el valproato unido a la albúmina se satura y el valproato libre puede penetrar al cerebro (Sandoval y Torner, 1986).

Una dosis inicial de 15 mg/kg por día de AVP es recomendada, con un incremento de 5 a 10 mg/kg por día pueden ser necesarios y tolerados. La dosis óptima puede variar de acuerdo al paciente y tipo de crisis. Por ejemplo, dosis entre 10 a 20 mg/kg son suficientes en monoterapia para tratar epilepsias generalizadas. Los niños requieren dosis de 30 a 60 mg/kg por día y más de 100 mg/kg pueden ser necesarios para lograr un control adecuado. Es utilizado además, vía intravenosa para el tratamiento del *status epilepticus*, con una dosis inicial de 15 mg/kg seguido por 1 mg/kg por hora (Bourgeois, 2001).

En diferentes especies animales (rata, ratón, gato y perro) la efectividad terapéutica como anticonvulsionante del AVP se manifiesta sólo a altas dosis que van de 100 a 250 mg/kg (Kleinrok, 1980 citado por Sperk, G.) y de 150 a 600 mg/kg (Sandoval y Torner, 1986).

f) Efectos colaterales:

Con el uso del AVP se han reportado algunos efectos adversos caracterizados por sedación, daño intelectual y déficit de memoria (Bennett, T., 1992). En algunos pacientes se han observado síntomas gastrointestinales causados por irritación local, náusea, vómito, hepatotoxicidad, anemia, pérdida de cabello, enuresis, fatiga, somnolencia, y ganancia de peso. Además, la exposición fetal al AVP se ha asociado con un incremento en el riesgo a presentarse espina bífida (McIntosh, G., 1992; Roff, E., Hosking, S. y Betts, T., 2002; Pellock, J., Wilder, B., Deaton, R. y Sommerville, K., 2002; Privitera, M., Brodie, M., Mattson, R., Chadwick, D., Neto, W. y Wang, S., 2003; Meador, K., Loring, D., Hulihan, J., Kamin, M. y Karim, R., 2003).

## MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA.

Los modelos experimentales han contribuido significativamente al entendimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia, permitiendo postular los factores genéticos, bioquímicos y patofisiológicos que pudieran predisponer a la hiperexcitabilidad del sistema nervioso y por ende a la aparición, propagación y supresión de las crisis epilépticas. También han sido utilizados en el desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivos para la aplicación terapéutica de la epilepsia en el hombre y han ayudado al estudio de los mecanismos neuronales que en condiciones normales se relacionan con la regulación de la excitabilidad del sistema nervioso central y de la actividad motora.

Uno de los problemas principales en la investigación de la epilepsia, ha sido encontrar modelos experimentales que se asemejen el fenómeno clínico de la crisis epiléptica en el humano. Es decir, sólo pueden considerarse como modelos de epilepsia, cuando el fenómeno epiléptico se presente de forma paroxística de manera espontánea y recurrente, que es la característica principal de la epilepsia humana (Rubio, 1997).

Solís y colaboradores (1997) señalan que un modelo de epilepsia experimental es válido si reúne los siguientes criterios: 1. Tener un control experimental del tamaño y de los aspectos morfológicos de la lesión epileptogénica. 2. Las alteraciones patológicas deben ser mínimas. 3. Las crisis se deben controlar en términos de su aparición y del tiempo en que aparezcan. 4. Después de un tiempo deberán observarse crisis espontáneas crónicas. Dichos modelos se han agrupado en 4 categorías de acuerdo al método utilizado para la inducción de la epilepsia:

### a) Administración sistémica de sustancias:

Los compuestos convulsivantes han sido una herramienta útil para entender como el cerebro genera los eventos eléctricos y conductuales de las crisis generalizadas. Las sustancias químicas neuroexcitadoras, por lo general, se pueden definir por su mecanismo de acción. La mayoría de ellas son antagonistas de la transmisión GABAérgica y tienen su sitio de acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub> o de su canal asociado, ejemplo de ellas son la bicuculina, la picrotoxina, el pentilene-tetrazol, el rojo de rutenio o la penicilina. Los fármacos pueden bloquear de manera selectiva la inhibición postsináptica inducida por GABA, bloquear los cambios de conductancia al Cl<sup>-</sup> o bloquear la liberación de GABA (Avolí, M. y Kostopoulos, G., 1991; Tapia, 1992; Solís, H., Bravo, J., Galindo, J. y López, E., 1997).

### b) Aplicación tópica de sustancias:

Cuando las convulsiones son producidas por la aplicación tópica de compuestos, en estas condiciones se identifica un foco epileptógeno, cuyas características morfológicas varían, dependiendo de la naturaleza de los compuestos administrados y de las características propias de las estructuras cerebrales afectadas. Por ejemplo, la administración local de ácido kaínico en varios sitios cerebrales de la rata, trae como resultado cambios de comportamiento que incluyen ataques límbicos después de la inyección en el hipocampo, en la corteza piriforme, en la amígdala o en la sustancia nigra (Ben-Ari, 1985; Rodríguez, M., Lujan, M., Ramírez, R., Medina, M. y Capistran, C., 1992).

### c) Estimulación eléctrica:

En animales de experimentación, la estimulación eléctrica del tejido nervioso produce actividad convulsiva. El electrochoque ha sido un modelo muy usado en animales de laboratorio por la facilidad del método para inducir crisis. Con el Kindling (estimulación eléctrica repetida de baja intensidad) se observa la aparición de espigas interictales y cambios conductuales que culminan con la aparición de crisis convulsivas generalizadas (Brailowsky, 1992; Fernández-Guardiola, A., Rocha, L., Martínez, A., Fernández, R. y Gutiérrez, R., 1992). El kindling puede ser provocado en varias estructuras cerebrales

(amígdala, corteza piriforme, bulbo olfatorio e hipocampo), el número de estimulaciones requeridas para el kindling depende de la estructura anatómica que se quiere estimular (Solís y col. 1997).

#### d) Modelos Genéticos:

Consiste en la utilización de cepas mutantes de algunas especies animales como modelos naturales de epilepsia, que por medio de alguna estimulación (auditiva, luminosa u olfativa) desencadenan crisis convulsivas. Los cambios morfológicos se correlacionan adecuadamente en función de la población desbalanceada de interneuronas GABAérgicas, en comparación con los animales normales correspondientes.

Los principales modelos naturales de epilepsia en cepas mutantes de animales son el *Papio papio* (Brailowsky, 1992; Velasco, A., Media, S. y Ortiz, G., 1997) que presenta crisis convulsivas reflejas por la estimulación luminosa intermitente a la frecuencia de 25 Hz, provocando mioclonias bilaterales; el gerbo mongoliano *Meriones unguiculatus*, puede presentar convulsiones por foto-estimulación o por estrés (Velasco y col., 1997) en diversas especies de roedores, cobayos, ratones, ratas, hámsteres, así como en conejos y perros, las crisis aparecen progresivamente durante el desarrollo, persisten hasta la muerte y se transmiten genéticamente (Prasad y col., 1999).

### 3. EL ACIDO KAINICO COMO MODELO DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL.

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

El AK es un análogo estructural del glutamato, el cual ejerce una potente acción neuroexcitadora; cuando se administra subcutáneamente, produce lesiones en las mismas regiones del cerebro que las provocadas por el glutamato (Wuerthele y col., 1978). El AK se ha convertido en una importante herramienta para el estudio de las funciones relacionadas con la transmisión de los aminoácidos excitatorios durante los últimos veinte años (Sperk, 1994).

El AK es considerado uno de los más potentes compuestos excitatorios, ya que posee dos diferentes cualidades que han tenido un gran impacto para la investigación en las Neurociencias. En primer lugar, al ser administrado localmente en cualquier área del cerebro produce lesiones, otras observaciones reportan que el AK ejerce una potente acción convulsiva cuando es administrado sistémicamente dentro del fluido cerebroespinal o localmente dentro de áreas límbicas del cerebro.

La segunda característica sobresaliente del AK, es que se utiliza en la investigación de la epilepsia, debido a que produce un síndrome caracterizado por un grave *status epilepticus* límbico y un subsecuente daño cerebral similar al síndrome de ELT en humanos. También provoca una permanente disminución en el umbral de las crisis y una mayor susceptibilidad a presentar crisis espontáneas meses después. Su uso ha permitido la implementación de modelos de ELT en animales (Nadler y col. 1980<sup>a</sup> citado por Sperk, 1994).

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 conductuales de la ELT en humanos (Hellier, J., 1998 citado por Martínez, C., 2001).

Para considerar un modelo como representativo de ELT en humanos debe cumplir las siguientes características: 1. El hipocampo, la amígdala y otras estructuras límbicas deben jugar un papel importante en la generación de la sintomatología, 2. Deben producirse crisis espontáneas y repetitivas en el lóbulo temporal y 3. Debe ser relativamente resistente a los antiépilépticos como en el caso de la ELT en humanos (Ben-Ari, 1985).

### 3.1. LA ADMINISTRACIÓN DE AK EN LA INDUCCIÓN DE CRISIS.

La mayoría de los estudios de AK en la inducción de crisis límbicas han sido realizadas en ratas. Solo en muy pocos estudios se han utilizado otras especies animales como gatos, ratones o monos.

Dosis de 0.5-2 µg han sido usadas para inducir crisis límbicas por la aplicación local en el hipocampo o la amígdala. Inyecciones en dosis menores de AK (10 a 40 ng) dentro de varias regiones cerebrales en la rata, resultan en cambios conductuales pronunciados, incluyendo crisis límbicas después de inyecciones en el hipocampo, en la corteza piriforme, en la amígdala y dentro de la sustancia nigra. La aplicación intracerebroventricular resulta en la eliminación específica de células piramidales del campo CA3, sin otras consecuencias neuropatológicas (Ben-Ari y col. 1979; Sperk, 1994).

La forma más conveniente de administrar AK es por vía sistémica. Dosis de 8 a 12 mg/kg aplicado ya sea de manera subcutánea, intraperitoneal o intravenosa, resultan en crisis epilépticas severas en la rata.

La administración sistémica con dosis apropiadas de AK provoca signos motores que incluyen crisis convulsivas, las que pueden dividirse dentro de diferentes fases (Ben-Ari, 1985).

La primera fase aparece después de 5 minutos de haber administrado AK, en la cual los animales asumen una postura catatónica con la mirada fija. Esta conducta persiste cerca de una 1 hora y pudiera estar enmascarada por otros síntomas neurológicos.

Después de 15 a 30 minutos, las ratas presentan movimientos masticatorios, balanceo de la cabeza, mioclonias en la cara y extremidades traseras. Al mismo tiempo numerosas e intermitentes "sacudidas de perro mojado" pueden ser observados con una frecuencia de 7 a 8 sacudidas por minuto. Dicha conducta dura aproximadamente 1 hora, para ser remplazada por crisis generalizadas.

La siguiente fase inicia 1 hora después de la administración de AK. Las mioclonias inicialmente observadas en las extremidades traseras progresan. Las crisis motoras individuales llegan a ser prominentes y generalizadas.

Entre los 90 y 120 minutos después severas crisis límbicas motoras envuelven todo el cuerpo provocando pérdida del control postural. Esta conducta es acompañada por una excesiva salivación mezclada con sangre.

Transcurridas varias horas, las crisis límbicas pueden culminar en un *status epilepticus*, con consecuencias histopatológicas para diferentes regiones cerebrales como hipocampo, en particular los campos CA3 y CA4, las cortezas piriforme y entorrinal, la amígdala, el cuerpo calloso, el núcleo caudado y el putamen. Dos o tres horas después de la administración del AK las crisis declinan y los animales quedan exhaustos. En algunos animales agitación intensa, giros sobre sí mismos y saltos son vistos durante el periodo de convulsiones generalizadas.

La actividad electroencefalográfica de ratas tratadas con AK correlaciona con los cambios conductuales observados y se han dividido en tres fases: a) descargas paroxísticas que presumiblemente inician en la corteza entorrinal, b) su propagación hacia el campo CA3 del hipocampo, la región superior del campo CA1 y el complejo amigdalino y c) generalización hacia estructuras no límbicas que incluyen el complejo medial talámico y la corteza frontal medial (Sperk, 1994).

Durante el periodo de *status epilepticus*, las crisis pueden ser sincronizadas en la corteza entorrinal, amígdala e hipocampo, generalizándose a otras estructuras no límbicas del cerebro y coincidir con los movimientos motores. Después de la terminación de los signos motores, las espigas epilépticas declinan progresivamente, pero pueden observarse muchos días después y son restringidos a la amígdala.

### 3.2. ACCION NEUROEXCITADORA DEL AK Y DAÑO CEREBRAL

Los cambios neuroquímicos seguidos de la administración de AK incluyen una reducción significativa de la actividad enzimática de la glutamato descarboxilasa en estructuras como la amígdala, la corteza piriforme, el septum lateral y el hipocampo. Estudios electrográficos sugieren la pérdida de la función inhibitoria GABAérgica en el hipocampo inducida por AK. Se ha observado además, que tras la administración sistémica de AK, puede apreciarse un decremento en la recaptura de glutamato en la amígdala, corteza piriforme, hipocampo y septum lateral.

Se ha propuesto que la principal acción neuroexcitadora del AK es la potenciación de la despolarización inducida por el glutamato. Por ejemplo, en vertebrados, la administración de AK produce una larga y frecuentemente despolarización irreversible, la cual es asociada con una reducción en la resistencia de entrada para corrientes de  $\text{Na}^+$ . También es posible que la actividad del AK se deba a un incremento en la permeabilidad del  $\text{Ca}^{++}$ . Esto explicaría el gran incremento en la conductancia y la poderosa despolarización que ejerce (Ben-Ari, 1985).

Una semana después de la administración de AK pueden ser observadas degeneraciones neuronales masivas que ocurren especialmente en las cortezas piriforme y entorrinal donde las capas I y III son las más afectadas. Hay presencia de necrosis especialmente en la corteza piriforme y el complejo amigdalino. Un patrón consistente de daño se observa en la formación hipocampal, en el cual, las áreas mas vulnerables son las neuronas piramidales del campo CA3 del hipocampo y las interneuronas del giro dentado, seguido por las células piramidales del campo CA1. Se cree que una de las razones de la alta vulnerabilidad de estas regiones cerebrales a sufrir daño, puede deberse a la alta concentración de receptores a AK en éstas estructuras (Wuerthele y col. 1978; Ben-Ari y col., 1979; Ben-Ari, 1985; Sperk, 1994).

## CICLO VIGILIA-SUEÑO.

El ciclo vigilia-sueño consiste en la alternancia del estado de vigilia y las diferentes fases del sueño. El sueño y la vigilia, como muchas conductas y actividades fisiológicas, tiene una periodicidad circadiana de aproximadamente 24 horas.

El ciclo intercalado el sueño y la vigilia es uno de los más importantes y profundos ciclos de la vida. En mamíferos, 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 y 3. un proceso ultradiano, el cual define el ciclo de los dos estados básicos del sueño, el sueño sin movimientos oculares rápidos (No-MOR) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (Zee, P. y Turek, D., 1999).

Con el descubrimiento del electroencefalograma por Berger en 1930, se abrió una nueva era en el estudio del ciclo vigilia-sueño, pudiéndose establecer una estrecha correlación entre los patrones electroencefalográficos y las diferentes fases del sueño y la vigilia.

### 4. VIGILIA.

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.

En el hombre, el estado de vigilia esta caracterizado por actividad alfa, que consiste en ondas regulares de frecuencia media de 8 a 12 hertz y/o actividad de bajo voltaje (30 a 50 microvolts) y actividad beta, formada por ondas irregulares en su mayoría de baja amplitud de 13 a 30 hertz. La actividad muscular tiene un carácter tónico y suele ser relativamente alto.

Durante la vigilia, la rata se presenta activa ( come, se acicala, camina, etc.) con un alto tono muscular, hay movimientos oculares y se mantiene alerta con una relación directa con su medio. El EEG muestra desincronización, las ondas muestran una frecuencia de 30 a 40 ciclos por segundo y cerca de 30 microvolts de amplitud (Timo-Laria y col., 1970 citado por Martínez, 2001).

La vigilia es un estado cerebral que resulta de la activación de algunas áreas del sistema nervioso. Dentro de ellas se ha propuesto a la formación reticular del tallo cerebral, como una de las más importantes en el control del ciclo vigilia-sueño, la cual es responsable de la actividad rápida de bajo voltaje. Moruzzi y Magoun en 1949, demostraron que la estimulación de la formación reticular con pulsos eléctricos de alta frecuencia y bajo voltaje, bloquea la actividad lenta de alto voltaje y la suple con el ritmo rápido desincronico y de menor amplitud característico de la vigilia (citados por Corsi, M., 1983).

Otras investigaciones llevadas a cabo por Jouvét (1962, en Corsi, 1983), encontró que la lesión a la parte rostral del núcleo reticularis pontis oralis en el gato (RPO) suprime toda actividad conductual o electroencefalográfica; el sueño lento ocupa el 80% del tiempo y el sueño MOR el 20% restante, por lo que la parte rostral de este núcleo aparece como esencial para el mantenimiento de la vigilia.

#### 4.1. SUEÑO DE ONDAS LENTAS.

Con los descubrimientos de Aserinsky y Kleitman en 1953 y Dement en 1957 (citado en Kandel y col., 2001) de que las fases del sueño de ondas lentas de alto voltaje, eran interrumpidas periódicamente por episodios del sueño caracterizados por una actividad electroencefalográfica rápida y de bajo voltaje, movimientos oculares rápidos y relajación muscular, se estableció la existencia de una alternancia periódica entre el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico.

Estos hallazgos acabaron con el concepto antiguo de que el sueño era un fenómeno homogéneo y pasivo, demostrándose en cambio que es un fenómeno activo resultante de la interacción dinámica entre diversas áreas corticales y subcorticales del sistema nervioso central.

El sueño se define desde el punto de vista conductual por cuatro criterios: 1) disminución de la actividad motora, 2) disminución de la respuesta a la estimulación, 3) posturas estereotipadas (p.e. recostada en el humano con ojos cerrados) y una reversibilidad relativamente fácil. Durante el sueño No-MOR, la actividad cerebral incrementa progresivamente su amplitud, el metabolismo y la temperatura cerebral están en sus mínimos. Además, el flujo de salida simpático disminuye y declinan la frecuencia cardiaca y la presión arterial (Kandel y col., 2001).

En el hombre, se han descrito cambios electroencefalográficos concomitantes con los estados del sueño de ondas lentas o sueño No-MOR (se dividen en cuatro fases características I, II, III y IV) Estas fases se clasifican por el porcentaje de actividad lenta en el EEG durante el sueño de un sujeto.

La fase I representa la transición de la vigilia al inicio del sueño y dura varios minutos. Las personas despiertas pero con ojos cerrados presentan una actividad EEG denominada alfa ( $\alpha$ ) que consiste en ritmos de 8 a 3 ciclos por segundo de bajo voltaje (10 a 30 mV y 16 a 25 hertz). Cuando se relajan aparece actividad sinusoidal Theta de unos 20 a 40 mV y 10 Hz. En la transición a la fase I surgen frecuencias más lentas y el EEG presenta un patrón de mayor voltaje y frecuencias mezcladas.

La fase II se caracteriza por salvas de ondas sinusoidales denominadas husos de sueño o actividad sigma (de 12-14 Hz) y ondas bifásicas de alto voltaje llamadas complejos K, que surgen de forma episódica sobre una actividad de fondo de bajo voltaje continua.

En la fase III (primera fase del sueño profundo) la actividad delta (0.5 a 3 cps. y amplitud mayor a 75 mV) ocupa del 20 al 50% de la época. Disminuye la frecuencia de husos, ondas del vertex y los complejos K.

La fase IV corresponde al sueño profundo intenso, la actividad de las ondas lentas se incrementa y domina el registro del EEG, en más del 50% de la época deben aparecer ondas de 0.5 a 3 Hz o más lentas, con amplitudes mayores a 75 microvolts.

A veces, se denomina sueño de ondas lentas a las fases III y IV en los seres humanos, en algunos animales todo el sueño No-MOR se denomina sueño de ondas lentas.

El sueño No-MOR se caracteriza por husos y ondas lentas en el EEG producidos por potenciales sinápticos sincronizados en neuronas corticales. Estos potenciales sinápticos sincronizados se generan por la activación rítmica de neuronas talámicas de relevo que se proyectan hacia la corteza. La activación rítmica de las neuronas de relevo es resultado de la acción de neuronas inhibitoras GABAérgicas en el núcleo reticular (Corsi, 1983).

La región localizada en la línea media a lo largo del puente incluyendo los núcleos del rafe, parece desempeñar un papel decisivo en la instalación del sueño de ondas lentas. Las lesiones en ésta región producen insomnio en los animales de experimentación. Este sistema neuronal envía proyecciones hacia el sistema reticular activador, el hipotálamo y las estructuras límbicas del

prosencefalo (Vertes, R., 1990). Por su parte, Mages y col. (citado por Martínez, 2001) muestran que las ondas lentas de gran amplitud se generan en la parte rostral del núcleo del tracto solitario (NTS) regiones directamente adyacentes al NTS y el núcleo reticularis ventralis. Además, señalan que la formación reticular mesencefálica y pontina se encuentran también involucradas en la generación de la sincronía.

Durante el sueño No-MOR hay un aumento en la secreción de hormonas de maduración sexual y de la hormona del crecimiento, ésta última estimula el crecimiento y la reparación de los tejidos, conforme avanza la edad hay un decremento de los niveles de ésta hormona y esta relacionada con la disminución de la cantidad de sueño No-MOR. Por otro lado se sabe que el sueño de ondas lentas juega un papel importante en el aumento de los moduladores del sistema inmune. De aquí que se plantee la función restaurativa del sueño (Arankowsky, G., 1997).

En cuanto se muestran los primeros síntomas de adormecimiento en las ratas (quietas, ojos cerrados y bajo tono muscular) aparecen ondas lentas irregulares, seguidas de husos de sueño (frecuencias de 6 a 12 cps. y una amplitud que varía de 50 a 300 mV) y complejos K, a medida que transcurre el tiempo las ondas lentas se vuelven más regulares y representan el patrón principal de esta fase de sueño (Martínez, 2001).

#### **4.2. SUEÑO MOR.**

En los seres humanos el EEG revierte durante el sueño MOR a un patrón de bajo voltaje y frecuencias mezcladas similar al de la fase I del sueño No-MOR, por esta razón también se le ha llamado sueño paradójico. De hecho, durante el sueño MOR el patrón de descarga de la mayoría de las neuronas es similar al de la vigilia activa. En consonancia con el aumento global de la actividad nerviosa durante el sueño MOR, la temperatura del cerebro y el metabolismo aumentan, en algunas regiones éstos niveles pueden ser iguales o superiores a los de la vigilia. Sin embargo, a diferencia de la vigilia, casi todo el tono muscular esquelético desaparece (hay atonía) los músculos esqueléticos que permanecen activos son los que controlan los movimientos de los ojos, los huesecillos del oído medio y el diafragma. La respiración se hace irregular, la sensibilidad a los niveles de oxígeno y dióxido de carbono están alterados, la frecuencia cardiaca se incrementa, la presión sanguínea se eleva considerablemente y se presenta poiquilotermya, es decir, hay una incapacidad del cuerpo para regular la temperatura (Kandel y col., 2001).

El sueño MOR se caracteriza por presentar eventos tónicos y fásicos. Los eventos tónicos son aquellos persistentes como la desincronización EEG, la atonía muscular y la actividad theta hipocámpica (5 a 10 Hz). Los eventos fásicos son intermitentes como los movimientos oculares rápidos, las mioclonias y la presencia de espigas de alto voltaje, generadas en el Puente, del cual viajan en forma ascendente hasta el cuerpo Genuculado y la corteza Occipital (actividad PGO) (Vertes, 1990).

Jouvet en 1962 (citado por Corsi, 1983) demostró que la sección mesodiencefálica total que suprime la vigilia tónica y provoca una actividad permanente sincrónica y de alto voltaje a la sección no suprime el sueño paradójico. Este sigue apareciendo en forma periódica y se manifiesta por medio de todos los signos periféricos como son la atonía muscular, los movimientos oculares rápidos y los signos vegetativos. El sueño MOR persiste en la región caudal del tallo, confinando a esta zona los mecanismos involucrados en su producción. Por otro lado, la destrucción casi total del núcleo reticularis pontis caudalis (RPC) del núcleo tegmenti pontis y la parte posterior del del núcleo reticularis pontis oralis (RPO) suprime totalmente el sueño paradójico, tanto en sus manifestaciones eléctricas como conductuales y vegetativas. En estas condiciones los animales de experimentación permanecen constantemente agitados.

La activación cortical del sueño MOR parece iniciarse en el núcleo RPC e involucra al núcleo RPO. La lesión a ésta región suprime la activación a través de la vigilia y durante el sueño paradójico, sin afectar a los demás signos periféricos; lo mismo ocurre con la lesión conjunta del RPO y del núcleo

interpeduncular. Se ha observado que el septum parece estar involucrado en la generación del ritmo theta ya que su lesión suprime dicha actividad no sólo durante la vigilia, sino también durante el sueño MOR. Otras investigaciones realizadas por Jouvet y Delorme en 1965 (en Corsi, 1983) muestran que la lesión bilateral de la zona caudal del locus coeruleus suprime el sueño MOR durante los primeros ocho días, después de los cuales reaparece con sus signos periféricos, salvo la atonía muscular.

En animales con ablación de la corteza occipital, los movimientos oculares del sueño paradójico sufren un decremento aunque no desaparecen. En otros experimentos se ha demostrado que la destrucción bilateral de todos los núcleos vestibulares o la lesión limitada de los núcleos vestibulares medios y descendentes suprime los trenes de MOR, así como la activación fásica de la musculatura y del sistema vegetativo durante el sueño paradójico, quedando sólo unos movimientos aislados.

Al sueño MOR se le han atribuido diversas funciones debido a la actividad EEG y onírica (ensoñaciones) que presenta, de tal forma que se ha asociado con los procesos emocionales. Siegel y Rogawsky en 1988 concluyen que el sueño MOR le da al organismo la capacidad de presentar una atención sostenida durante la vigilia, Tilley y Empson en 1978 afirmaban 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 (citados por Zee y Turek, 1999).

Las fases No-MOR y MOR alternan cíclicamente durante el sueño. Los adultos humanos suelen empezar el sueño progresando de la fase I hasta la IV de sueño lento. Esta progresión es interrumpida de forma intermitente por movimientos del cuerpo y despertares parciales. Transcurridos unos 70 a 80 minutos, la persona dormida suele regresar brevemente a la fase II o III y después inicia la primera fase de sueño MOR de la noche, que dura unos 5 a 10 minutos. En los seres humanos la longitud del ciclo desde el inicio del sueño no-MOR hasta el final de la primera fase MOR es de unos 90 a 110 minutos. Este ciclo de sueño No-MOR y MOR se repite normalmente de cuatro a seis veces por noche.

En adultos jóvenes la mayor parte del tiempo de sueño (50 a 60%) se invierte en la fase II de sueño lento, el sueño MOR constituye entre el 20 y 25% de tiempo total de sueño, las fases III y IV aproximadamente del 15 al 20% y la fase I de sueño No-MOR aproximadamente el 5%.

En la rata el sueño lento es sustituido súbitamente por la llamada fase paradójica, donde las ratas adquieren la posición de ovillo, hay atonía muscular, movimientos oculares rápidos y movimientos de extremidades, vibrisas y cabeza. En cuanto a las características electroencefalográficas, aparecen ondas rápidas con una frecuencia de 20 por segundo y con mayor amplitud que las registradas en el estado de alerta (40 mV). Se observa actividad theta hipocámpica asociada con movimientos, con una frecuencia de 5 a 8 por segundo y una amplitud de 30 a 50 mV (Timo-Laria, 1970). La duración de las fases MOR está contemplada entre 1 y 1.6 minutos, presentándose con una frecuencia de 40 fases distribuidas durante el día, ya que el tiempo de la vigilia es mayor durante la noche (Takeuchi, 1970 citado por Corsi en 1983).

## SUEÑO Y EPILEPSIA.

Existe una estrecha relación entre el sueño y la epilepsia, la cual ha sido reconocida desde la antigüedad. Hipócrates y Aristóteles observaron la ocurrencia de crisis epilépticas durante el sueño. Sin embargo, la relación no fue estudiada hasta finales del siglo XIX cuando Gowers investigó la relación de las epilepsias en el ciclo vigilia-sueño.

Después del descubrimiento del electroencefalograma (EEG) por Berger en 1930 (citado en Dudley, S. y Hans, O., 2001) éste fue incorporado en estudios subsecuentes relacionados al sueño y epilepsia. La primera observación se realizó en 1947 por Gibbs y Gibbs, quienes observaron la aparición de una actividad epileptiforme durante el sueño comparada con la frecuencia de las descargas encontradas durante la vigilia.

El estudio de la relación entre el sueño y la epilepsia comprende tres aspectos fundamentales: el efecto de las crisis convulsivas focales o generalizadas, sobre la organización del sueño, la incidencia de las crisis según las diferentes fases de éste y el efecto de fármacos antiepilépticos sobre el ciclo vigilia-sueño. Los resultados descritos hasta el presente señalan que tanto las crisis focales como las generalizadas tienen un efecto directo sobre las fases del sueño y principalmente sobre la fase del sueño paradójico. Con respecto a los efectos del tratamiento antiepiléptico sobre el sueño, las investigaciones reportan una normalización en la arquitectura del sueño. Estos tres aspectos básicos serán revisados a continuación.

### 5. EFECTOS DEL SUEÑO SOBRE LA EPILEPSIA.

Las diferentes crisis epilépticas tienen diferentes distribuciones circadianas. Debido a que existe una íntima relación entre el sueño y la epilepsia, muchos autores han clasificado las crisis basados en la ocurrencia de éstas con respecto al ciclo vigilia-sueño, agrupándolas en tres grupos: epilepsias que ocurren durante el sueño, epilepsias presentadas en la vigilia y epilepsias difusas las cuales ocurren tanto en el sueño como en la vigilia. Las crisis epilépticas o la tendencia a ellas pueden alterar la arquitectura normal del sueño y ser responsables de algunos síntomas durante la vigilia como la somnolencia excesiva.

Observaciones clínicas y experimentales reportan una mayor incidencia en la presentación de crisis generalizadas tónico-clónicas durante las dos primeras horas de haberse establecido el sueño y al final de éste, es decir durante el sueño No-MOR. Por tanto, se ha propuesto que el sueño No-MOR tiene propiedades activadoras sobre las descargas epilépticas y depende de las funciones sincronizadoras de la actividad tálamo-cortical durante esta fase de sueño (Nobili, L., Baglieto, M., Beelke, M., De Carli, F., De Negri, E., Gaggero, R., Rosadini, G., Vereselli, E. y Ferillo, F., 2001).

Nobili y col. (2001) señalan que durante el sueño No-Mor se observa un aumento en la frecuencia de las descargas de espigas y la aparición de nuevos focos de descarga no presentes durante la vigilia. El *status epilepticus* es también activado durante dicha fase de sueño, el patrón EEG es caracterizado por una continua activación de complejos espiga-onda en la fase de sueño lento. Durante el sueño MOR y la vigilia se observa una reducción de las anomalías electroencefalográficas. Las crisis clónicas se presentan durante el sueño No-MOR y no aparecen en la fase de sueño MOR. En el sueño No-MOR se observan descargas generalizadas bilaterales sincrónicas de poliespiga, en ocasiones asociadas a mioclonías que evolucionan a crisis clónicas generalizadas. Las crisis tónicas son raras en la vigilia y pueden hacerse extraordinariamente frecuentes durante el sueño en especial en las fases II y III del sueño No-MOR y no se han descrito durante el sueño MOR (Bazil, C. y Walczak, T., 1997).

La naturaleza antiepiléptica del sueño REM ha sido demostrada en diversas investigaciones (Calvo, J., 1992; Gigli y col. 1997; Kumar, O. y Raju, T., 2001; Nobili y col., 2001). Por otro lado, el sueño MOR, parece jugar un papel como inhibidor de las crisis generalizadas, aunque algunas de las epilepsias parciales se pueden activar durante esta etapa. La privación selectiva del sueño MOR incrementa la tendencia en la presentación de crisis durante la vigilia y el sueño No-MOR y de manera recíproca, la ocurrencia de ataques altera esta fase de sueño por periodos prolongados, en donde se observa un decremento en el tiempo total de sueño paradójico, que persiste cerca de un mes después de haberse presentado la crisis. Kumar y Raju (2001) sostienen que varios componentes del sueño MOR, incluyendo la atonía muscular, la desincronización del EEG y el ritmo Theta hipocámpico, suprimen la actividad epiléptica.

Según Janz (1974) y Billard (1982) dentro del contexto del ciclo vigilia-sueño, los pacientes epilépticos se pueden dividir en cuatro grupos, de acuerdo con el momento de presentación de las crisis (citados en Shkurovich, M., Drucker, R., Collado, M., Pascual, R. y Reyes, B., 1997).

Tipo A: pacientes con crisis al despertar, los que las presentan desde 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.

## **5.1. EFECTOS DE LA EPILEPSIA SOBRE EL SUEÑO.**

Estudios poligráficos de pacientes epilépticos muestran que existen severas alteraciones en la arquitectura del sueño. Se ha observado una disminución del tiempo total de sueño en las fases III y IV, aumento del sueño No-MOR superficial y disminución de la fase del sueño MOR independientemente del tipo de crisis epiléptica. Otra característica importante es que, aún cuando en la segunda noche se ha observado aumento en la fase de sueño paradójico, de hasta el doble del valor registrado en la noche de la crisis, el tiempo total de sueño de esta fase no excede al de los valores registrados en noches anteriores, lo cual indica que no hay rebote.

Otras alteraciones incluyen, incremento en la latencia al sueño, despertares frecuentes y por tanto aumento de la vigilia, inestabilidad de las etapas de sueño, incremento de los estados 1 y 2 del sueño lento (sueño ligero) y decremento de los husos de sueño.

De manera general puede decirse que el sueño de los epilépticos está caracterizado por una disminución del sueño MOR inducido por las crisis (generalizadas o parciales) sin que se observe el fenómeno de rebote en noches subsecuentes. Inestabilidad y fragmentación del sueño por despertares frecuentes. Las alteraciones del sueño se agravan por la ocurrencia de crisis generalizadas y parciales facilitadas durante el sueño No-MOR. La privación extrema de sueño puede ser un inductor en la facilitación de crisis convulsivas en pacientes susceptibles. Dichas alteraciones del sueño provocan al paciente somnolencia excesiva, ansiedad acerca del sueño, desordenes en la respiración y pobre calidad de sueño caracterizada por una reducción del sueño MOR. En el caso particular de la ELT, el sueño tiene un efecto pronunciado sobre la generalización secundaria de ataques parciales (Shkurovich y col., 1997).

## **5.2. EFECTO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS (FAE) SOBRE LOS PATRONES DE SUEÑO.**

### **a) Efectos de FAE en pacientes epilépticos:**

Una de las características de los pacientes epilépticos, como ya se mencionó, es el aumento en el tiempo de la vigilia por despertares frecuentes durante la noche y una reducción en el tiempo de sueño MOR. Algunas investigaciones reportan que el control del padecimiento con antiepilépticos produce un aumento del tiempo total de sueño y del sueño paradójico (Jonson, L. citado por Alfaro-Rodríguez, A., Labra, N., Carrasco, M., González, A., Pérez, B., Soriano, R., Villegas, F., González, R., Espinoza, G. y Ayala, F., 2002).

Existe escasa información acerca de los efectos de los FAE sobre el sueño, en la literatura existente, se ha reportado que el tratamiento farmacológico antiepiléptico resulta en la normalización de la estructura del sueño de pacientes epilépticos. Los resultados mas consistentes reportan un acortamiento en la latencia al sueño y un decremento en el número de despertares. Usualmente se observa una mejora en la eficiencia del sueño, por la reducción en los cambios de las fases de sueño provocando su estabilidad (Foldvary, N., 2002).

Declerck (1982) ha postulado 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 (1982) muestra que existe un decremento en el sueño MOR en aquellos pacientes que utilizan fármacos antiepilépticos (citado por Sammaritano y Sherwin, 2000).

Recientes estudios han mostrado que la carbamazepina (Alfaro-Rodríguez y col. 2002) y la oxcarbazepina (Martínez, 2001) restablecen y normalizan la estructura del sueño, que incluye el mejoramiento de la continuidad, incremento en el tiempo total de sueño, decremento en la fragmentación del mismo, aumento considerable de las fases 3 y 4 del sueño No-MOR, disminución de la densidad de sueño MOR, además del acortamiento de la latencia al sueño.

### **b) Efectos de FAE en sujetos sanos:**

Investigaciones llevadas a cabo en sujetos sanos (López -Hernández, A., Shkurovich, H., Ugartechea, J. y Drucker, R., 1976; Findji, F. y Catani, P., 1982; Jonhson, C, 1982; Wolf, 1985; Wolf, 1987; Declerck, 1991; Gann, 1994; Placidi, 1997 citados en Dudley y Hans, 2001) y en animales de experimentación (sammaritano y Sherwin, 2000) reportan que la administración aguda de antiepilépticos como el AVP, la carbamazepina, la fenitoína o el clonazepam, no producen cambios en la organización del sueño, en los porcentajes de las fases de sueño, la secuencia de las fases o en la proporción de sueño MOR-sueño lento.

Puede decirse que, la normalización del sueño estaría dada por el efecto de la medicación sobre la actividad epiléptica y no debido al efecto del antiepiléptico sobre la organización del sueño ya que el control del padecimiento permitiría la aparición de sueño normal, como se ha observado en pacientes epilépticos, donde el efecto más importante es la estabilización del sueño, sobre todo en individuos con crisis nocturnas de tipo mioclónico (López-Hernández y col., 1976; Jonson, 1982).

## METODO.

El Acido Valproico, es uno de los fármacos más efectivos y frecuentemente utilizados en el control de la epilepsia. Es particularmente efectivo en el control de las crisis de ausencia generalizadas, las crisis mioclónicas y las crisis motoras generalizas.

Existe relativamente poca literatura acerca del papel de los fármacos antiepilépticos (FAE) sobre el sueño, de ahí el interés de haber realizado éste trabajo para analizar el efecto del ácido kaínico (AK) sobre los patrones de sueño y probar la eficacia del ácido valproico en el control de las crisis convulsivas inducidas por AK. De acuerdo a la información anterior se plantearon los siguientes objetivos.

### 6. OBJETIVOS:

-Evaluar la eficacia del ácido valproico en el control de las crisis convulsivas provocadas por la administración de ácido kaínico (AK).

-Evaluación de las alteraciones del ciclo vigilia-sueño provocadas por crisis epilépticas inducidas por la administración de AK en ratas.

### 6.1. HIPOTESIS

La administración de ácido kaínico provocará crisis epilépticas, éstos efectos se reducirán debido a que los animales serán previamente tratados con ácido valproico, al mismo tiempo se espera un efecto protector contra la desorganización del ciclo vigilia-sueño originado por la administración de éste neuroexcitador.

### 6.2. SUJETOS:

Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa Wistar, sin experiencia experimental, con una edad promedio de 2 1/2 meses y un peso que osciló entre 300 y 350 gramos. Los animales se obtuvieron del bioterio de la Facultad de Psicología.

**Materiales:** Electrodo de acero inoxidable (agujas) de 3 mm de longitud, electrodo de cobre (alambre) de 4 cm de longitud, conectores pequeños hembra-macho, papel de registro para polígrafo, jeringas para insulina.

**Sustancias:** Anestésico (Pentobarbital de sodio 55 mg/kg) Acido Valproico-Depakene (Dosis única de 150 mg/kg) Acido Kaínico (Dosis única de 10 mg/kg) y cemento acrílico.

**Aparatos:** Cámara sono-amortiguada, polígrafo marca Grass modelo 7G de 8 canales, taladro de dentista.

### 6.3. PROCEDIMIENTO:

#### 1. ANESTESIA:

La intervención quirúrgica para la implantación de electrodo de registro se realizó bajo anestesia general con Anestésico (55 mg/kg) vía intraperitoneal (i.p).

## 2. IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS:

Una vez anestesiada la rata se colocó sobre la mesa de operaciones, se le practicó un corte longitudinal en la línea media de la piel del cráneo, desde la región frontal hasta llegar a los músculos de la nuca, posteriormente se le separó el periostio, se le trepanó el cráneo con el taladro y se le implantaron los siguientes electrodos:

a) Se colocaron en la superficie del cráneo un par de electrodos de acero inoxidable de 3 mm. de longitud sobre la región cortical de los lóbulos frontales, uno en el hemisferio derecho y otro en el hemisferio izquierdo, a 4 mm. aproximadamente anteriores a Lambda, 2 mm. laterales a la línea media y 2 mm. aproximadamente anteriores a Bregma (ver figura 2).

b) Dos electrodos de acero inoxidable de 3 mm. de longitud fueron colocados sobre los lóbulos occipitales, uno para cada hemisferio, a 2 mm. aproximadamente laterales a la línea media y 3 mm. posteriores a Bregma.

Estos cuatro electrodos (incisos a y b) sirvieron para registrar la actividad encefalográfica (Electroencefalograma EEG).

c) Se implantó un electrodo de acero inoxidable de 3 mm. de longitud en el hueso superior de la órbita ocular derecha, con la finalidad de registrar la actividad del movimiento ocular (Electrooculograma, EOG).

d) Un electrodo de acero inoxidable de 3 mm. de longitud fue colocado a 2 mm. (aprox.) de distancia del hueso superior de la órbita ocular izquierda, el cuál sirvió como tierra para evitar la entrada de cualquier artefacto que pudiera haber alterado el registro electrofisiológico normal.

e) Para el registro de la actividad muscular se utilizaron dos electrodos de cobre de 4 cm. de longitud (aislados eléctricamente excepto en sus extremos) que fueron insertados en los músculos de la nuca, uno para cada lado del cuerpo (Electromiograma, EMG).

Todas las derivaciones que se registraron fueron bipolares.

f) Finalizada la implantación, el conector fue fijado al hueso del cráneo de la rata utilizando cemento acrílico.

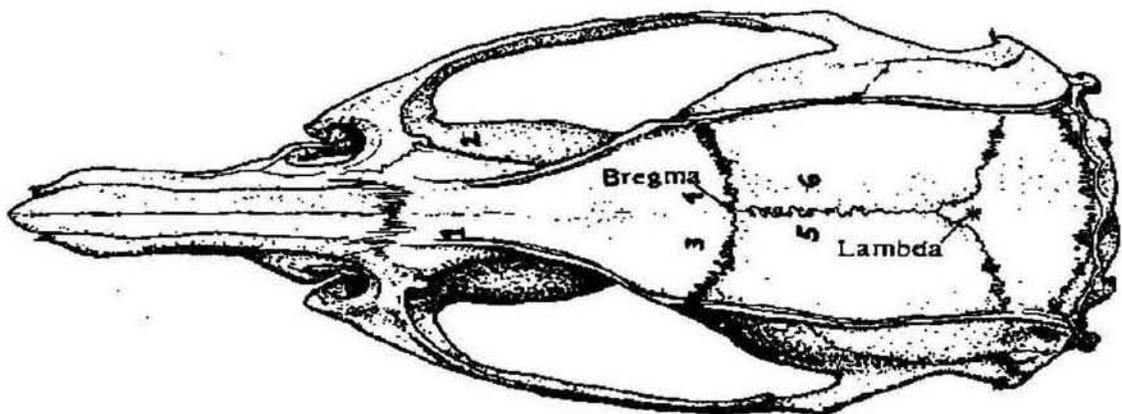


Fig. 2. Localización de electrodos en el cráneo de la rata. 1 Tierra; 2 Ojo; 3 y 4 Cortezas anteriores (lóbulos frontales) 5 y 6 Cortezas posteriores (lóbulos occipitales).

Al terminar la intervención quirúrgica, los sujetos se colocaron dentro de sus cajas habitación y fueron introducidas en la cámara sono-amortiguada, donde se les permitieron siete días de recuperación y habituación experimental, bajo las siguientes condiciones, las cuáles se mantuvieron durante todos los días de registro: ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (de 8:00 a 20:00 horas) comida y alimento *ad libitum* (disponible las 24 horas del día).

#### 4. REGISTRO POLIGRÁFICO.

Se llevaron a cabo registros poligráficos de 10 horas continuas de (10:00 a 20:00 horas) en situaciones control, experimental y de recuperación, los cuales se describen a continuación.

##### a) Registro Control.

Transcurridos los días de recuperación de la cirugía y habituación experimental se registró la actividad cerebral de la rata (EEG) la actividad muscular (EMG) y la actividad de los movimientos oculares (EOG) en condiciones normales; es decir, sin haber administrado ningún tratamiento.

##### b) Registro experimental (aplicación del fármaco).

Los sujetos fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos experimentales. Al primer grupo (6 sujetos) se le administró vía i.p. una dosis única de AK (10 mg/kg). El segundo grupo fue previamente tratado con una dosis única de 150 mg/kg de ácido valproico y treinta minutos después se le inyectó AK (10 mg/kg). Inmediatamente después de la administración de AK se inició el registro poligráfico.

##### c) Registros de recuperación.

Consistieron en 4 días de registro de la actividad electroencefalográfica, electrooculográfica y electromiográfica del sujeto en las horas antes mencionadas, sin la administración de ningún tratamiento, esto con la finalidad de observar el efecto de los fármacos y la conducta de los organismos en los días siguientes.

#### 5. CAPTURA Y CALIFICACIÓN DEL REGISTRO.

El registro de la señal se hizo en un polígrafo de la Marca Grass modelo 7G de 8 canales donde el papel corría a una velocidad de 2.5 mm/segundo, en todas las fases del experimento.

Se realizaron anotaciones directamente al papel de registro (registro conductual) para identificar cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño. Se clasificó y cuantificó el tiempo total que los sujetos pasaron en: Vigilia (V), Sueño de Ondas Lentas o Sueño lento (SOL) y Sueño de movimientos Oculares Rápidos (MOR). Se calculó el porcentaje, número y duración de cada fase y el tiempo total de sueño, para las situaciones control, experimental y de recuperación.

Los resultados obtenidos para las variables SOL y V en situaciones control, se compararon con los obtenidos durante el desarrollo de la fase experimental y de recuperación para cada grupo, mediante un análisis de varianza (ANOVA) completamente aleatorizado de dos factores. Para el MOR se utilizó una ANOVA aleatorizado de un factor. Las discrepancias con  $p < 0.01$  y  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas.

## RESULTADOS.

### 1. DATOS CUALITATIVOS:

#### a) Patrones electrofisiológicos del ciclo vigilia-sueño en ratas bajo situación control:

Bajo las condiciones control para ambos grupos, los sujetos exhibieron los tres estados del ciclo vigilia-sueño: vigilia, sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).

Durante la vigilia los sujetos estaban activos y presentaban diversos tipos de conducta, se alimentaban, bebían, se acicalaban y exploraban su entorno. La actividad cerebral estaba constituida por un patrón de bajo voltaje y alta frecuencia. El EOG mostraba gran cantidad de movimientos oculares. La actividad del EMG presentaba un alto tono muscular (Fig. 3).

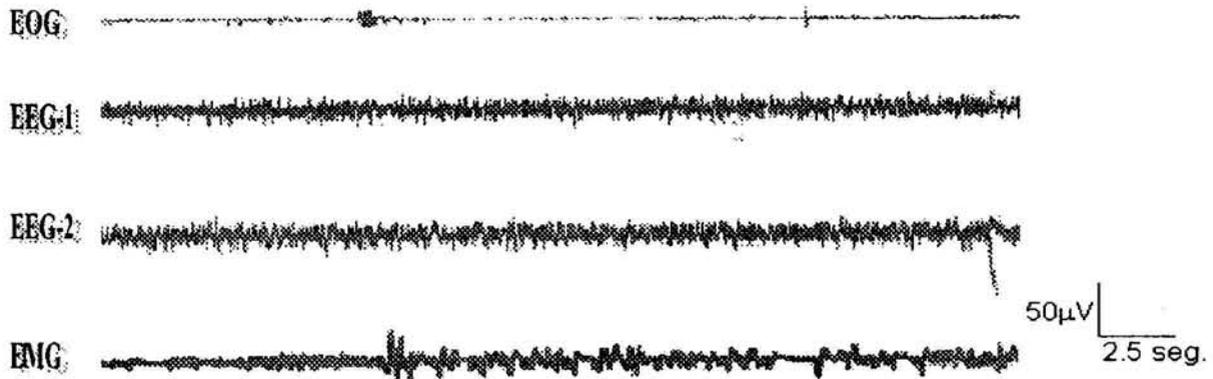


Fig. 3. Patrones electrofisiológicos de la vigilia en situación de control. Electrooculograma (EOG). Electroencefalograma, (EEG) el número 1 corresponde a la actividad cortical de los lóbulos frontales y el número 2 a la actividad cortical de los lóbulos occipitales. Electromiograma (EMG). La actividad electrofisiológica se registró siempre en el mismo orden en que aparece en esta figura para todos los sujetos y todos los días de registro.

En cuanto se presentaron los primeros síntomas de adormecimiento en las ratas (quietas, con ojos cerrados y bajo tono muscular) en el EEG aparecieron ondas lentas irregulares de alto voltaje y baja frecuencia. La actividad muscular decreció, el EOG presentó movimientos oculares aislados (Fig. 4).

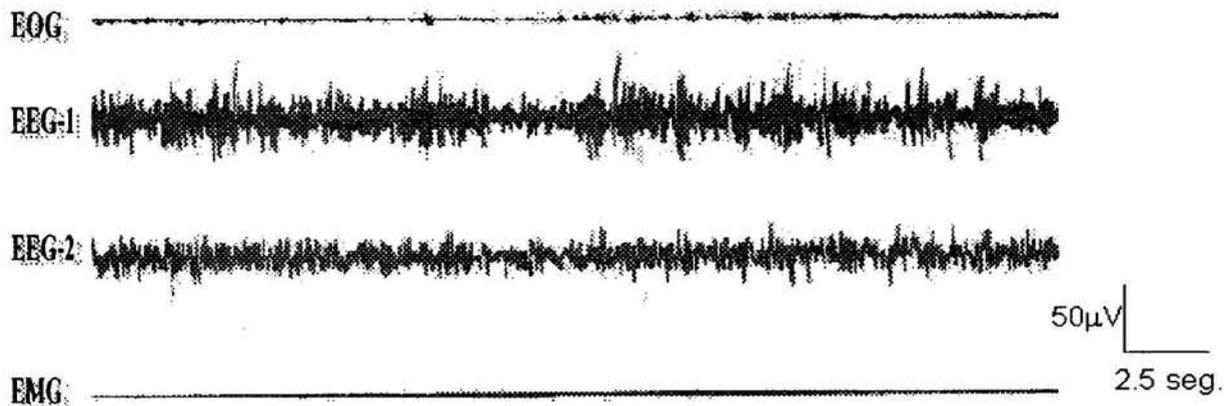


Fig. 4. Patrones electrofisiológicos del sueño de ondas lentas control. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

Si los sujetos permanecían dormidos, el sueño MOR seguía al sueño lento. Se apreciaba la aparición intermitente de actividad motora que involucraba a las extremidades traseras y aparecieron ráfagas de movimientos oculares característicos de esta fase. La actividad cerebral fue similar a la observada en la vigilia. La actividad muscular fue totalmente abolida mostrando descargas esporádicas que coincidieron con los movimientos del animal (Fig. 5).

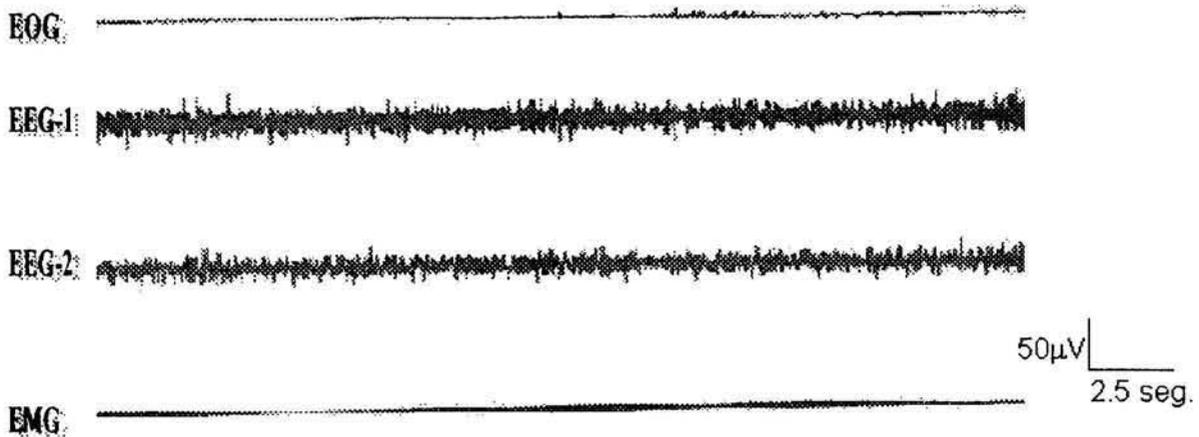


Fig. 5. Patrones electrofisiológicos del sueño MOR en control. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

En la fase experimental la administración de AK produjo la instalación progresiva de alteraciones motoras, tanto para el grupo tratado solo con AK como para el grupo que fue previamente tratado con ácido valproico. Las alteraciones motoras consistieron en movimientos de cabeza, movimientos masticatorios y mioclonias en la cara y extremidades. Esta conducta motora anormal apareció cerca de 30 minutos después de haber administrado el neuroexcitador y permaneció aproximadamente 1 hora. Posteriormente se presentaron crisis generalizadas repetitivas e intermitentes cerca de 2 horas. Dicha conducta se acompañó de una intensa salivación mezclada con sangre. Tres horas después las crisis declinaron y los sujetos permanecieron exhaustos.

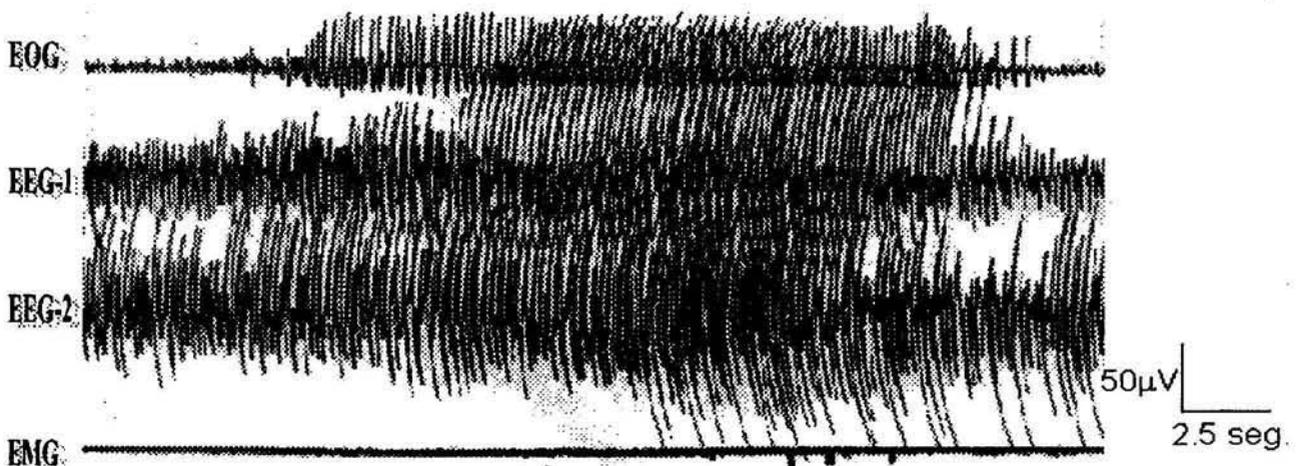


Fig. 6. Crisis parcial secundariamente generalizada en la fase experimental. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

Los registros poligráficos obtenidos después de la administración de AK en ambos grupos correlacionaban con los cambios conductuales observados. Intensas y recurrentes descargas epilépticas fueron registradas cerca de 70 minutos tras la administración de AK. Durante el período de *status epilepticus*, en el EEG se apreció la aparición de espigas epilépticas, que coincidían con los eventos motores (Fig. 6). Después de la terminación de los síntomas motores, las espigas comenzaron a decrementar. Durante el estado epiléptico el SOL y el sueño MOR se inhibieron completamente.

b) Patrones electrofisiológicos del ciclo vigilia-sueño en ratas del grupo tratado con AK.

En la fase de recuperación, los sujetos tratados con ácido kaínico exhibieron los tres estados del ciclo-vigilia-sueño: vigilia, sueño lento y sueño MOR.

Durante la vigilia, los individuos presentaron diversas conductas como alimentación, acicalamiento y exploración de su entorno, sin embargo se observaban cansados. La actividad cerebral se caracterizó por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, acompañadas por la aparición de espigas esporádicas (La Fig. 7 muestra una vigilia quieta, por tanto el EMG no registra actividad). El EOG registró una gran cantidad de movimientos oculares.

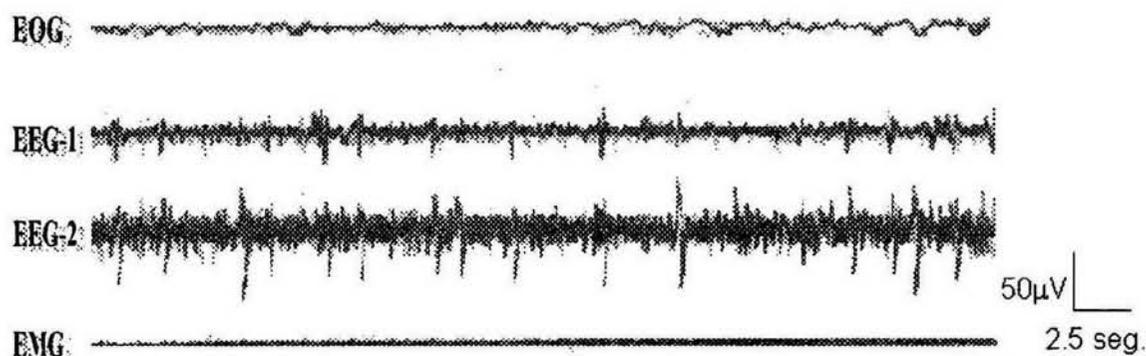


Fig. 7. Patrones electrofisiológicos de la vigilia post-kainato. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

En el sueño de ondas lentas, se observó al sujeto recostarse sobre su vientre con ojos cerrados, posteriormente aparecieron en el EEG ondas lentas de gran amplitud, algunas veces acompañadas de espigas. La actividad del EMG se redujo, pero se observó que los sujetos presentaban algunas sacudidas de las extremidades que impedían el curso normal del sueño. En el EOG se presentaron algunos movimientos oculares (Fig. 8).

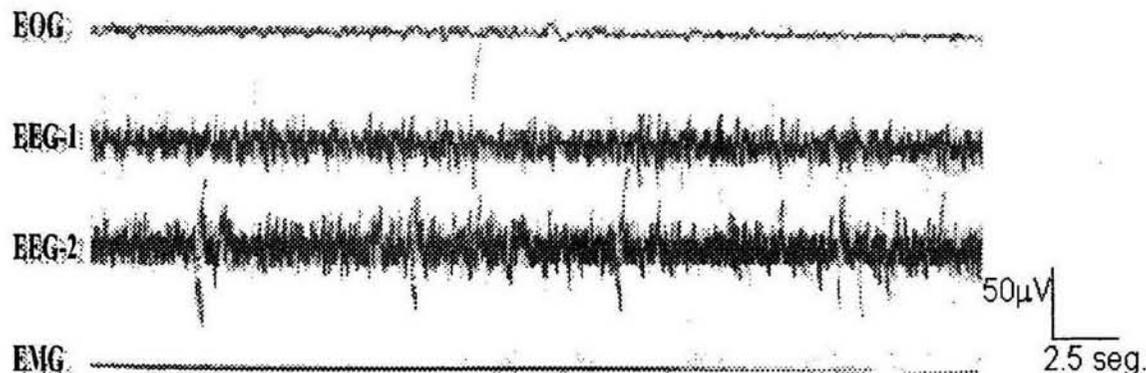


Fig. 8. Patrones electrofisiológicos del sueño lento post-kainato. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

Finalmente, después de varios ciclos de sueño lento interrumpidos por los movimientos del sujeto, apareció el sueño paradójico, donde el animal adoptó la postura de ovillo y se observaron movimientos de vibrisas y orejas. La actividad muscular desapareció y en el EEG apareció actividad de alto voltaje y alta frecuencia, el EOG registró algunos movimientos oculares característicos de esta fase (Fig. 9). Las fases de sueño MOR solo se presentaron varios minutos después de haber estado en la fase de sueño lento y nunca se observaron seguidos de la vigilia.

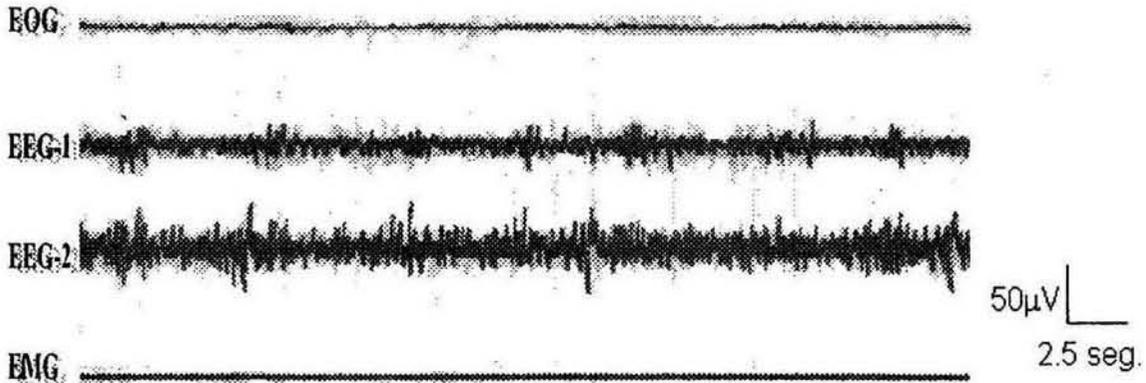


Fig. 9. Patrones electrofisiológicos del sueño MOR post-kainato. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

c) Patrones electrofisiológicos del ciclo vigilia-sueño en el grupo tratado con ácido valproico más ácido kaínico (AVP+AK).

Durante la fase de recuperación, los sujetos tratados con AVP+AK presentaron los tres estados del ciclo vigilia-sueño. Durante la vigilia, los sujetos se mantuvieron en interacción constante con el medio aunque se mostraban somnolientos. La actividad cerebral se caracterizó por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia acompañadas por la aparición esporádica de espigas, el EOG presentó gran cantidad de movimientos y en el EMG se observó un alto tono muscular (Fig. 10).

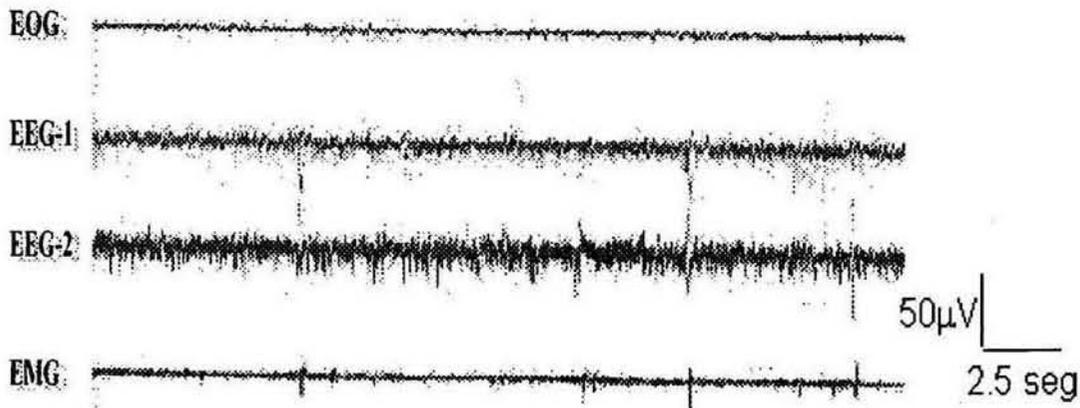


Fig. 10. Patrones electrofisiológicos de la vigilia en ratas tratadas con AVP+AK. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

En la fase de sueño lento (Fig. 11) en el EEG se apreció la aparición de actividad más lenta y ondas de mayor amplitud a las registradas durante el registro control de dicha fase. Los sujetos permanecían largos periodos en SOL, sin embargo solo se apreciaron pocas fases de sueño paradójico. El EOG registró pocos movimientos oculares y la actividad muscular se hizo menos intensa.

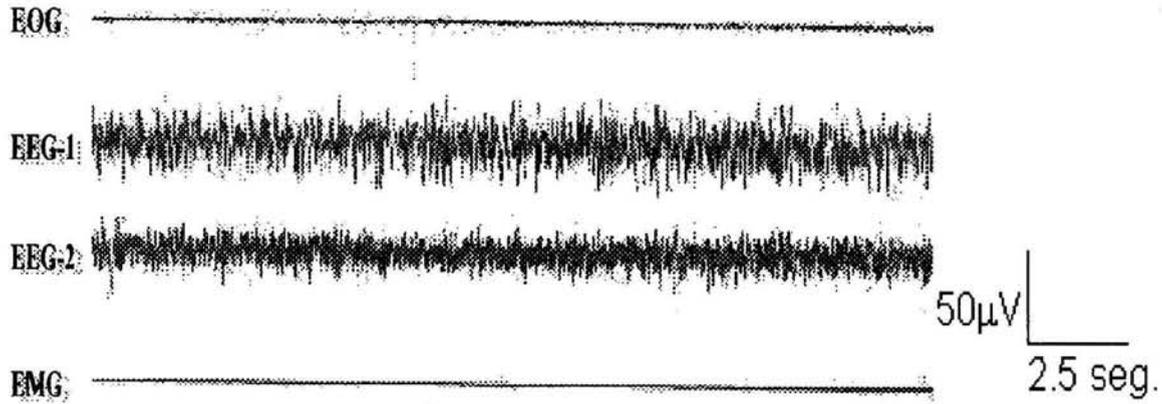


Fig. 11. Patrones electrofisiológicos del sueño lento en ratas tratadas con AVP+AK. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

Durante el sueño MOR se presentaron una mayor cantidad de espigas epilépticas en el EEG. El EOG registró ráfagas de movimientos oculares característicos de esta fase y la actividad muscular fue abolida. En este estadio de sueño, los sujetos exhibieron las mismas características conductuales anteriormente descritas en la fase control (Fig. 12).

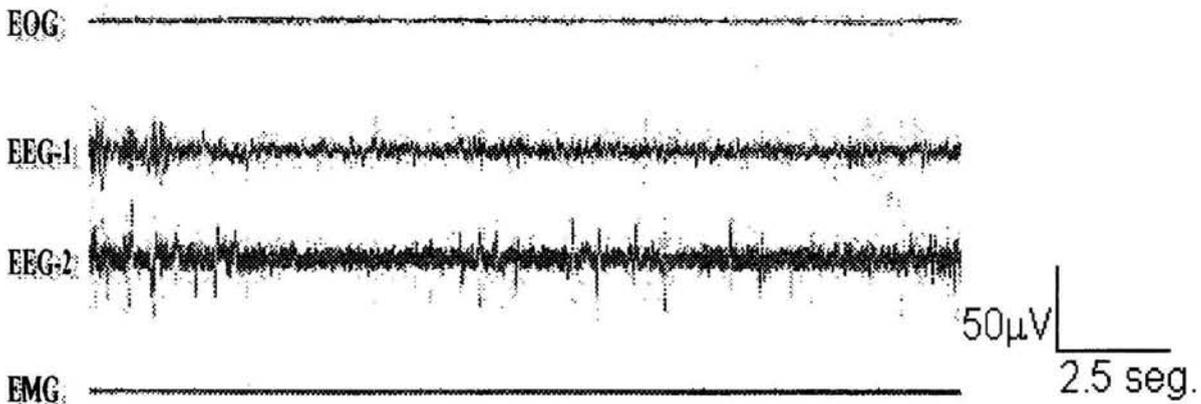


Fig. 12. Patrones electrofisiológicos del sueño MOR, en ratas tratadas con AVP+AK. Para abreviaturas ver pie de figura 3.

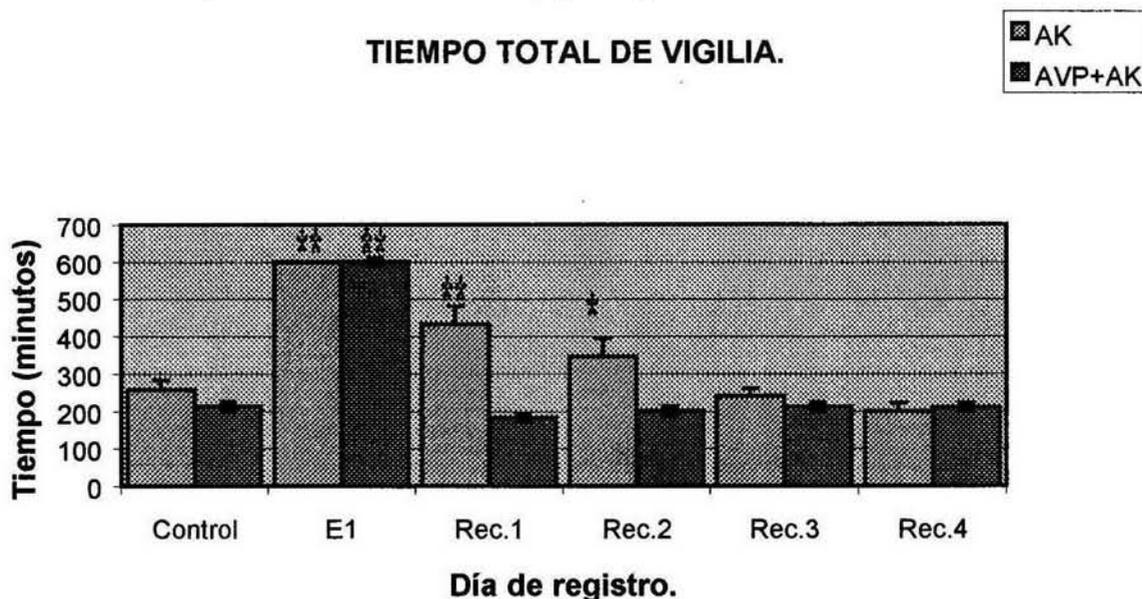
## 2.DATOS CUANTITATIVOS:

### a) Grupo tratado con ácido kaínico (AK)

Bajo las condiciones control, en el grupo de AK las ratas permanecieron en vigilia (gráfica 1)  $257\pm 26$  minutos (un 42% de tiempo total) en SOL  $291\pm 20$  minutos (gráfica 2) y en sueño MOR  $53\pm 11$  (gráfica 3) de las 10 horas de registro. El tiempo total de sueño correspondió al 57% en el cual, el 9% corresponde al sueño MOR y el 48% al SOL. Los periodos de sueño MOR se presentaron con una frecuencia de 34 fases durante el tiempo de registro (ver gráfica 4) y solo se presentaban varios minutos después de haber estado en la fase de sueño lento y nunca se observaron seguidos de la vigilia. La duración promedio de los periodos de sueño MOR en situación control fue de 1.5 minutos manteniéndose sin cambios significativos a lo largo de los siguientes días de registro.

En la condición experimental, la administración de AK produjo la instalación de crisis tónico clónicas, las cuales inhibieron tanto el SOL (gráfica 2) como el sueño MOR (gráfica 3). Los sujetos permanecieron en estado epiléptico durante todo el registro. Las ratas tuvieron movimientos bruscos de manera constante de cabeza y extremidades, se presentaron crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, que después de alcanzar un *status epilepticus*, desaparecieron gradualmente y fueron remplazadas por espigas epilépticas.

El primer día de recuperación se observó que el tiempo invertido por los animales en vigilia se mantenía incrementado significativamente con respecto a su control (\*\* $p < 0.01$ ) permaneciendo en promedio  $432\pm 100$  minutos (gráfica 1) ocupando un total de 72% del tiempo total del registro. Se apreció la aparición de las fases SOL  $166\pm 100$  minutos (gráfica 2) y MOR  $1.62\pm 4$  minutos (gráfica 3). El tiempo total de sueño correspondió al 27.2%, donde el 27% correspondió al SOL y el .2% al sueño paradójico, que contó solo con dos fases MOR en las 10 horas de registro (gráfica 4). Como puede apreciarse en las gráficas 2 y 3, el tiempo dedicado tanto al sueño lento como al sueño paradójico se redujo significativamente con respecto a sus valores control (\*\* $p < 0.01$ ).



Gráfica 1. Promedio del tiempo en minutos de la duración de la vigilia en el grupo tratado con AK y en sujetos tratados con AVP+AK. Dos asteriscos indican diferencias significativas al  $p < 0.01$ ; un asterisco indica diferencias significativas al  $p < 0.05$  con respecto a su control (E1=experimental, Rec=recuperación).

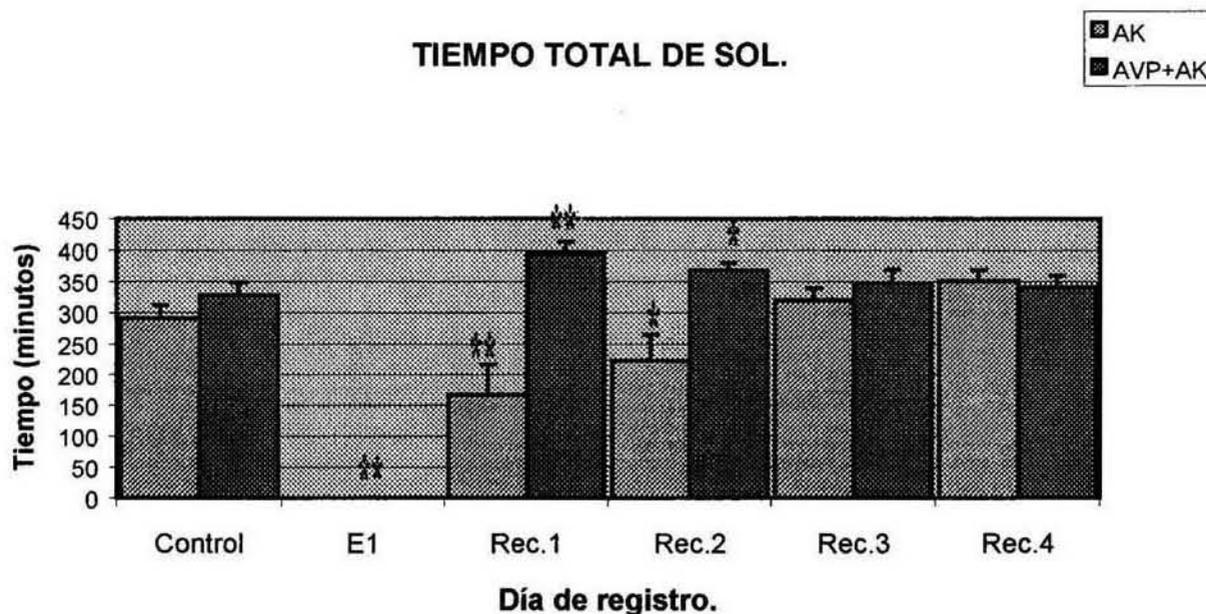
El día de recuperación 2 la vigilia se observaba incrementada (\* $p < 0.05$ ) con respecto al control (gráfica 1). Dicho estado ocupó un total de  $346 \pm 32$  minutos correspondiente al 57% de las 10 horas de registro. Al disminuir el tiempo dedicado a la vigilia, el SOL (gráfica 2) registró un incremento de  $222 \pm 85$  minutos al compararse con los valores registrados el primer día de recuperación ( $166 \pm 50$  minutos) sin embargo se mantenía por debajo de los niveles control (\* $p < 0.05$ ). El sueño MOR registró una recuperación con respecto al día de recuperación 1 (gráfica 3) pero se apreciaba significativamente reducido en comparación con el control (\*\* $p < 0.01$ ). Los sujetos pasaron en sueño paradójico un total de  $31 \pm 20$  minutos distribuidos en 10 periodos MOR (gráfica 4). El tiempo total de sueño fue de 42%; donde el 37% es sueño lento y el restante 5% corresponde al sueño MOR.

En la vigilia de los días de recuperación 3 ( $240 \pm 81$  minutos) y 4 ( $200 \pm 21$  minutos) ya no se observan diferencias estadísticamente significativas (gráfica 1). El tiempo invertido por los sujetos en esta fase fue similar al registrado en los valores control ( $257 \pm 26$  minutos). El tiempo total dedicado a la vigilia en recuperación 3 fue de 40% y en el día de recuperación 4 alcanzó el 33%.

El SOL del día de recuperación 3 ocupa un total de  $319 \pm 41$  minutos, en el cuarto día de recuperación, alcanza un total de  $350 \pm 36$  minutos. En éstos días de registro ya no se aprecian diferencias significativas, es decir el tiempo dedicado al sueño lento es similar a los valores obtenidos en situación control (gráfica 2).

El sueño MOR registrado en el día de recuperación 3 fue de  $41 \pm 6$  minutos, como se aprecia en la gráfica 3 aun se mantiene por debajo de sus valores control (\* $p < 0.05$ ). El tiempo total de sueño en este día fue del 60%, donde el SOL ocupó el 53% y el MOR el 7%, en este último se observaron 25 periodos MOR distribuidos en las 10 horas de registro (gráfica 4).

El cuarto día de recuperación, el sueño MOR ( $50 \pm 19$  minutos) alcanza niveles similares a los registrados en el control (gráfica 3). En este día, el tiempo dedicado por los sujetos en esta fase fue del 58%. El tiempo total de sueño fue de 66%; el 58% corresponde al sueño lento y el 8% al sueño paradójico. En este último se registraron 30 fases MOR (gráfica 4).



Gráfica 2. Promedio del tiempo en minutos de la fase de SOL en los grupos tratados con AK y AVP+AK. Dos asteriscos indican diferencias significativas al  $p < 0.01$ ; un asterisco indica diferencias significativas al  $p < 0.05$  con respecto a su control (E1= día experimental, rec.= recuperación).

b) Grupo tratado con ácido valproico mas AK (AVP+AK)

En el grupo tratado con AVP en condiciones control, los sujetos permanecieron en vigilia (gráfica 1)  $213\pm 16$  minutos (36%) en SOL (gráfica 2)  $328\pm 20$  minutos y en MOR (gráfica 3)  $56\pm 5$  minutos de las 10 horas de registro. El tiempo total de sueño correspondió al 64%, donde el 55% es sueño lento y el restante 9% fue tiempo dedicado al sueño MOR. La duración promedio de fases MOR fue de 1.5 minutos presentándose un total de 38 periodos MOR distribuidos a lo largo del registro (gráfica 4).

Durante la fase experimental, al igual que como sucedió con los individuos tratados solo con AK, la administración del neuroexcitador provocó la aparición de crisis epilépticas parciales complejas. Los animales permanecieron en estado epiléptico y por tanto se observó la completa inhibición tanto de sueño lento (gráfica 2) como de sueño MOR (gráfica 3).

El primer día de recuperación, se observó que la vigilia disminuyó a  $181\pm 38$  minutos con respecto al día experimental. Los siguientes 3 días de recuperación, la vigilia alcanza niveles similares a los controles (recuperación 2,  $200\pm 21$  min.; recuperación 3,  $211\pm 44$  minutos y recuperación 4,  $210\pm 32$  minutos versus control,  $213\pm 16$  min.) permaneciendo en dicha fase un total de 35% del tiempo total de las 10 horas de registro (gráfica 1).

En recuperación 1, el sueño lento se eleva de manera significativa (\*\* $p < 0.01$ ) a  $395\pm 18$  minutos, con respecto a los valores basales (gráfica 2). El sueño MOR apareció con un total de  $23\pm 2$  minutos. Puede apreciarse que dicha fase se redujo en forma significativa (\*\* $p < 0.01$ ) ya que registró niveles muy bajos en comparación con los control (gráfica 3). El tiempo total de sueño fue de 69%, en donde el SOL constituyó un 66% y el MOR un 3%. Se registraron 15 episodios MOR (gráficas 4) con una duración promedio de 1.7 minutos en un total de 10 horas de registro.

El día de recuperación 2, los sujetos permanecieron en SOL  $366\pm 13$  minutos, como puede observarse en la gráfica 2, dicha fase continuaba incrementada con respecto a los niveles control (\* $p < 0.05$ ). Por otro lado, el tiempo dedicado al sueño paradójico permanecía disminuido ( $33\pm 4$  minutos) en comparación con los valores obtenidos en situación control ( $56\pm 5$  minutos) (\*\* $p < 0.01$ ). En este día el tiempo total de sueño representó el 67%, en el cual el sueño lento ocupó el 61% y el MOR un 6% (gráfica 3). Se observaron 20 estados MOR con una duración de 1.64 minutos distribuidos a lo largo del registro.

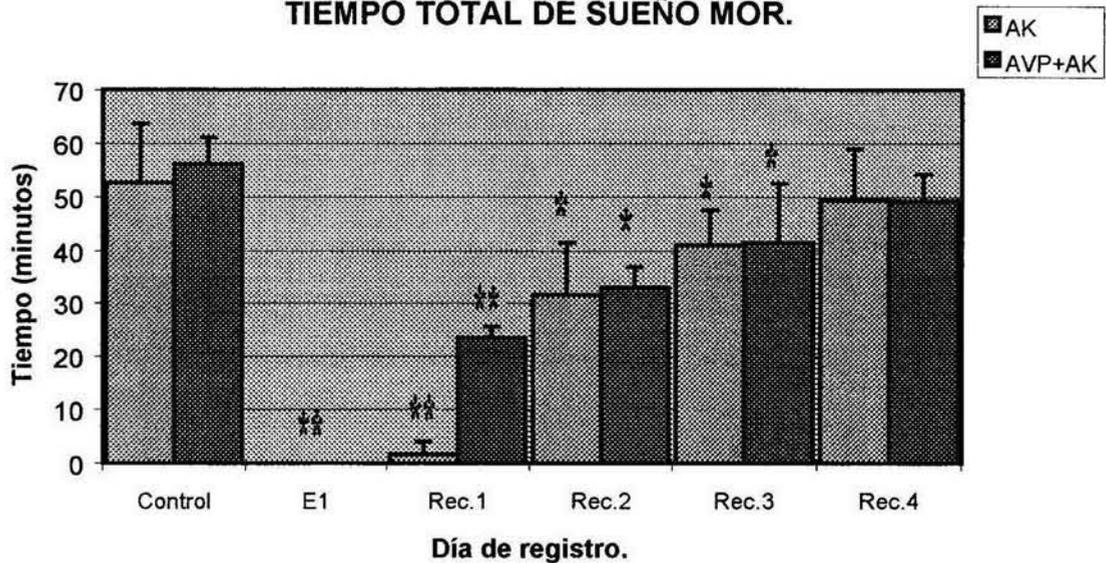
En los días de recuperación 3 ( $347\pm 22$  min.) y 4 ( $341\pm 18$  min.) la fase de SOL ya no presenta diferencias estadísticamente significativas (gráfica 2). Dicho estado alcanza valores parecidos a la situación control ( $328\pm 20$  minutos).

El día de recuperación 3 (gráfica 3) el tiempo dedicado por los sujetos al sueño paradójico ( $41\pm 11$  minutos) se aprecia significativamente disminuido (\* $p < 0.05$ ) en comparación a los valores del control ( $56\pm 5$  min.). El tiempo total de sueño constituyó el 64%, el sueño MOR ocupó el 7% y el sueño lento el 57%. Se presentaron 26 fases de sueño MOR (gráfica 4) con una duración promedio de 1.61 minutos.

En recuperación 4, el sueño MOR abarco un total de  $49\pm 5$  minutos del tiempo total, en este día dicha fase obtiene valores parecidos al control (gráfica 3). Se registraron 30 fases MOR distribuidas a lo largo del registro (gráfica 4) con una duración promedio de 1.5 minutos. El tiempo ocupado en esta fase fue del 8%.

Bajo ninguno de los dos tratamientos se observaron diferencias significativas entre la duración promedio de fases MOR del control y las de recuperación.

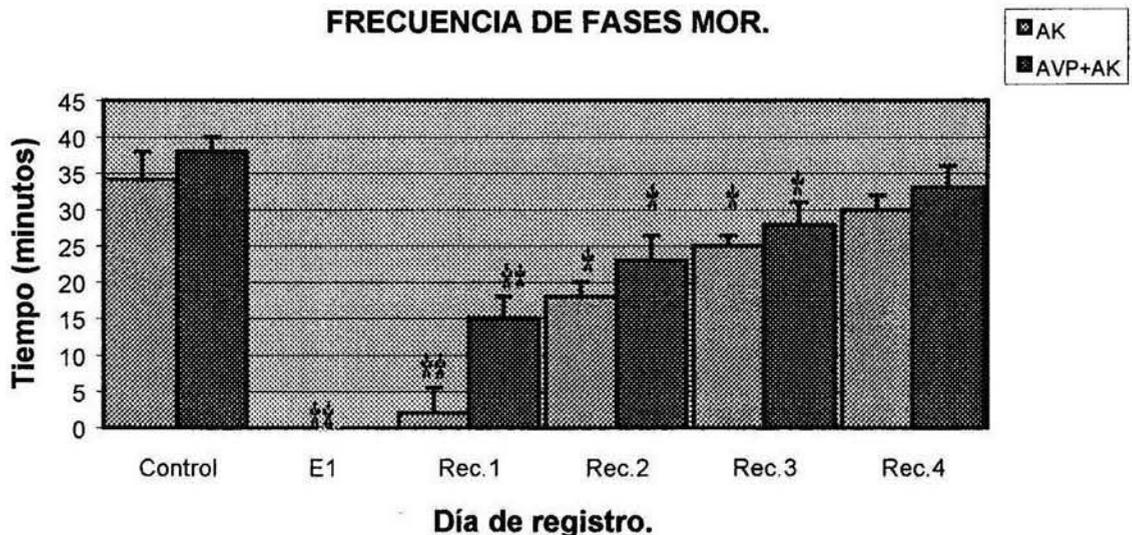
### TIEMPO TOTAL DE SUEÑO MOR.



Gráfica 3. Promedio del tiempo en minutos de la fase de sueño MOR en los grupos tratados con AK y AVP+AK. Dos asteriscos indican diferencias significativas al  $p < 0.01$ ; un asterisco indica diferencias significativas al  $p < 0.05$  con respecto a su control (E1= día experimental 1, Rec= recuperación).

En los dos tratamientos, la frecuencia de periodos MOR se mantuvo significativamente reducida hasta el día de recuperación 3 con respecto al control.

### FRECUENCIA DE FASES MOR.

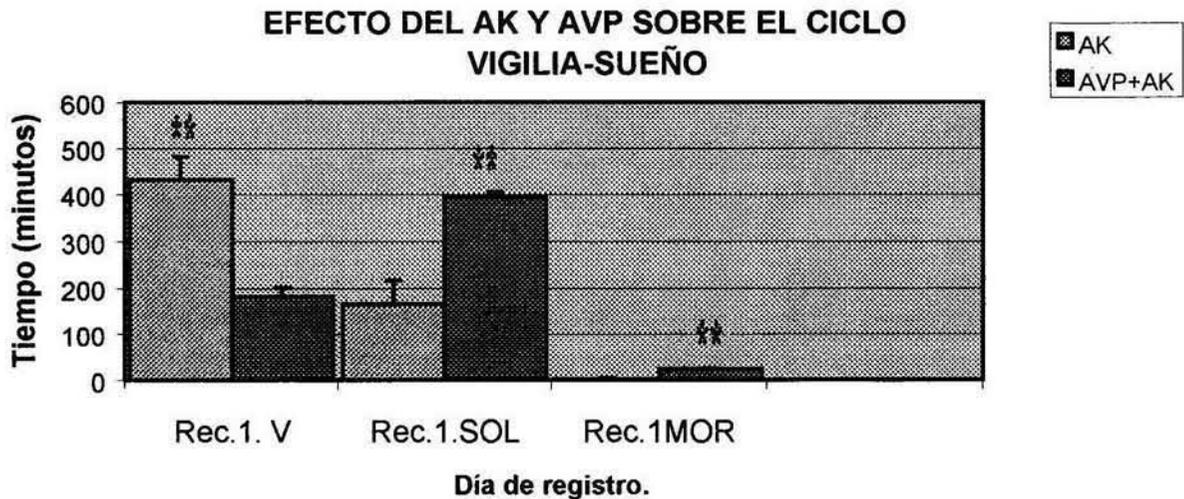


Gráfica 4. Promedio de la presentación de fases MOR en los grupos tratados con AK y AVP+AK. Dos asteriscos indican diferencias significativas al  $p < 0.01$ ; un asterisco indica diferencias significativas al  $p < 0.05$  con respecto a su control (E1= día experimental 1, Rec= recuperación).

Finalmente, al analizar la variable vigilia para ambos grupos, se observó que las diferencias estadísticamente significativas (\*\* $p < 0.01$ ) se encuentran el día de recuperación número 1 (gráfica 5) ya que se observó que los individuos previamente tratados con el antiepiléptico se recuperan más rápidamente, es decir, permanecen una menor cantidad de tiempo en dicha fase al compararse con el grupo tratado solo con ácido kaínico (AVP-31% versus AK-72%) además, los sujetos tratados con AVP alcanzan valores similares a la situación control en una menor cantidad de tiempo (recuperación 2) que los del grupo de AK (recuperación 3). Véase gráfica 1.

Para la variable SOL, las diferencias significativas (\*\* $p < 0.01$ ) se encuentran el primer día de recuperación (gráfica 5) los sujetos tratados con AVP invierten una mayor cantidad de tiempo en esta fase (AVP+AK-66% versus AK-27%). Nuevamente en el grupo tratado con el antiepiléptico se observa una recuperación más rápida de dicha fase con respecto al grupo de AK (gráfica 2).

Con respecto al MOR, se observó que la cantidad de sueño dedicado a esta fase y la frecuencia de aparición de periodos MOR permanece significativamente reducida en ambos grupos (gráfica 4). Sin embargo, las ratas del grupo con AVP permanecen más tiempo en sueño MOR que los individuos tratados solo con ácido kaínico ( $p^{**} < 0.01$ ). De nuevo las diferencias significativas se encuentran en el primer día de recuperación (gráfica 5). Un interesante aspecto fue que el sueño MOR bajo ninguno de los dos tratamientos, mostró un incremento compensatorio (efecto de rebote) tras la completa inhibición del mismo, sino que fue incrementándose de manera progresiva a través de los días de registro (gráfica 3).



Gráfica 6. Promedio del tiempo minutos de los estados del ciclo vigilia-sueño en ratas tratadas con AK y en sujetos tratados con AVP+AK. Vigilia (V) sueño de ondas lentas (SOL) y sueño MOR. Los asteriscos indican diferencias significativas al  $p < 0.01$ . Las comparaciones se realizaron entre grupos. (Rec=recuperación).

## DISCUSIÓN.

El registro electrofisiológico y conductual control de las fases del ciclo vigilia-sueño es similar al reportado previamente por otros autores (Timo-Laria y col., 1970; Ayala-Guerrero y col., 2002; Alfaro-Rodríguez y col., 2002). Durante la vigilia los sujetos se mantuvieron en interacción constante con el medio, la actividad cerebral estaba constituida por un patrón de bajo voltaje y alta frecuencia, el electrooculograma mostró gran cantidad de movimientos oculares y la actividad muscular presentaba un alto tono muscular. Además, se observaron varios periodos cortos de sincronización correspondientes a la fase de sueño de ondas lentas caracterizado por actividad cerebral de alto voltaje y baja frecuencia, dicha fase se interrumpía por breves despertares hasta que, después de varios ciclos incompletos se alcanzó la fase paradójica. Durante las 10 horas de registro se presentaron un promedio de 34 y 38 periodos MOR (grupo de AK y AVP+AK respectivamente) con una duración promedio de 1.5 minutos en ambos grupos (Takeuchi, 1970 citado por Corsi, 1983).

Las crisis epilépticas inducidas por la administración de AK en éste modelo experimental de ELT son similares a las previamente descritas (Wuerthele y col. 1978; Ben-Ari, 1985) además se observó que modifican ampliamente los patrones conductuales y electrofisiológicos del ciclo vigilia-sueño. Los resultados muestran que la vigilia fue inmediatamente instalada después de la administración de AK a causa de las manifestaciones convulsivas, lo que provocó una inhibición total del sueño de ondas lentas y del sueño MOR durante la fase experimental. Dicho efecto puede deberse a que las neuronas en un evento paroxístico se encuentran disparando frecuentemente sus potenciales de acción (Otero, 1997) estimulando los centros nerviosos relacionados con la vigilia.

Por otro lado, se ha encontrado que la administración de AK provoca alteraciones bioquímicas y metabólicas del GABA que pueden interrumpir la síntesis, almacenamiento, liberación o los mecanismos postsinápticos inhibitorios de los neurotransmisores que pudieran resultar en la desinhibición de las neuronas (Ben-Ari, 1985) que provocan una hiperexcitabilidad del sistema nervioso impidiendo la manifestación normal del ciclo vigilia-sueño.

Las investigaciones señalan que el AK ejerce su acción, al menos en parte, aumentando la actividad de los receptores presinápticos glutamatérgicos. Por otro lado, los cambios neuroquímicos seguidos de la administración de AK incluyen un marcado decremento en la glutamato descarboxilasa (la enzima responsable de la síntesis del GABA) ha sido encontrado en diversas regiones cerebrales como la amígdala, la corteza piriforme, el septum lateral y el hipocampo (Sperk, 1994). Dichas observaciones dan soporte a la teoría que argumenta que la aparición del fenómeno epiléptico puede estar relacionada con una disfunción del sistema inhibitor GABAérgico (Tapia, 1992).

Estudios histológicos llevados a cabo en cerebros de ratas tratadas con AK muestran daño a regiones como locus coeruleos, hipocampo, corteza piriforme y amígdala (Wuerthele y col., 1978) estructuras que se encuentran estrechamente relacionadas con los mecanismos neuroquímicos noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos reguladores del ciclo vigilia-sueño, que al ser afectados impedirían la manifestación normal de este ciclo. También el GABA juega un papel muy importante en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Particularmente la estimulación del receptor GABA<sub>A</sub> incrementa el tiempo dedicado al sueño (Corsi, 1983). Esto explicaría en parte las alteraciones de sueño observadas durante la administración de AK.

En este modelo de ELT, se observó una significativa desorganización del ciclo vigilia-sueño, que involucra los tres estados del ciclo vigilia-sueño. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en registros poligráficos de sueño llevados a cabo en pacientes, en los cuales, inmediatamente después de ocurrida una crisis generalizada se observa, un decremento transitorio del sueño MOR. Decrementos similares se han descrito en modelos experimentales de ELT (Calvo, 1992; Gigli y col., 1997; Martínez, 2001; Alfaro-Rodríguez y col., 2002). Además, se ha observado que, las crisis tónico-clónicas provocan una disminución del sueño MOR asociado con periodos prolongados de la fase II del sueño No-MOR.

Bajo los dos tratamientos, se observó un decremento del tiempo total de sueño MOR durante relativamente largo tiempo, a pesar de que los síntomas conductuales y electrográficos de las crisis epilépticas habían desaparecido. Este decremento transitorio de sueño paradójico también se ha intentado explicar desde la perspectiva de que las crisis epilépticas incrementan la glucólisis cerebral que a su vez provocan alteraciones energéticas en la síntesis de acetilcolina (Martínez, 2001). Esta última de gran importancia para la manifestación de sueño MOR.

Otra hipótesis acerca del decremento del sueño MOR es la apoyada por Passouant y col. (1970, citado por Ayala-Guerrero y col., 2002) en la cual señalan que dicho evento pudiera estar relacionado con la inhibición transitoria del locus coeruleus, una estructura relacionada con la regulación del sueño, ya que su destrucción provoca una disminución del sueño MOR e incrementa la susceptibilidad a las crisis epilépticas. Esta probable inhibición pudiera ser causada por la administración de AK (Ayala-Guerrero y col. 2002).

Una explicación aunque más aventurada señala que, las crisis parciales secundariamente generalizadas (como las manifestadas en este modelo de ELT) ocurren durante el sueño MOR, por tanto la inhibición de dicha fase protegería al organismo contra la aparición de crisis epilépticas (Shkurovich y col., 1997).

La desorganización del ciclo vigilia-sueño puede estar relacionada con la incidencia de las crisis epilépticas, aunque el origen de dichos cambios no ha sido elucidado todavía. Los resultados obtenidos de este trabajo muestran que las anomalías más importantes ocurren durante la generalización de los ataques. Sin embargo, una inhibición persistente del sueño (en el caso de los sujetos tratados solo con AK) es observada varios días después de que las crisis se extinguieron, dicho evento pudiera estar relacionado con una acción ejercida sobre los mecanismos neurofisiológicos que regulan el ciclo vigilia-sueño (Calvo, 1992; Alfaro-Rodríguez y col., 2002).

Existen datos en la literatura que muestran un incremento compensatorio de sueño MOR (efecto de rebote) después de la privación selectiva de dicha fase. En este modelo de ELT, a pesar de que se inhibe totalmente el sueño, no se observa una compensación, como se ha descrito en otros modelos experimentales y como ocurre en humanos con epilepsia (Shkurovich y col., 1997).

La literatura existente acerca del papel de los fármacos antiepilépticos (FAE) sobre el sueño en sujetos sanos señalan que éstos no interfieren con la organización normal del sueño, en los porcentajes de las fases, la secuencia o en la proporción sueño MOR-sueño lento (López-Hernández y col., 1976; Findji y col., 1982; Jonson, 1982; Samaritano y Sherwin, 2000). Por otro lado, se ha reportado que la administración de FAE a pacientes epilépticos producen una estabilización o normalización de la arquitectura del sueño. Dicha estabilización es más frecuentemente observada cuando los fármacos anticonvulsivos reducen la incidencia de crisis nocturnas, especialmente las crisis mioclónicas. La reducción de esta actividad mioclónica permitiría una progresión normal del sueño y facilitaría a los pacientes entrar a fases más profundas del sueño No-MOR y por consiguiente a sueño MOR. La normalización del sueño estaría dada por el control de las crisis y no a cualquier efecto de los FAE per se sobre los patrones de sueño (Shkurovich y col. 1997).

Con los resultados obtenidos pudo observarse que el AVP no resulto ser eficaz contra la inhibición de crisis epilépticas inducidas por la administración de AK, esto pudiera deberse a que dicho fármaco resulta terapéutico solo a grandes dosis (150 a 600 mg/kg) y posiblemente la dosis usada en este modelo produjo concentraciones séricas menores a las requeridas para ser efectivo (Kleinrok, 1980 citado por Sperk, G., Sandoval y Torner, 1986).

Por otra parte, se observó que el AVP facilita una parcial recuperación del ciclo vigilia-sueño. En los sujetos tratados con el antiepiléptico pudo verse una recuperación más rápida de la vigilia que los tratados con AK. En el caso del SOL, en las ratas tratadas con AVP más AK aumenta la cantidad de dicha fase manteniéndose por arriba de los valores control, en comparación con el grupo de AK donde se observó una recuperación gradual. Estos datos concuerdan con los encontrados en pacientes humanos

dicha fase manteniéndose por arriba de los valores control, en comparación con el grupo de AK donde se observó una recuperación gradual. Estos datos concuerdan con los encontrados en pacientes humanos con ELT que señalan que el tratamiento del padecimiento con fármacos produce un aumento de las fases III y IV del sueño no-MOR (Sammaritano y Sherwin, 2000). El origen de dicho fenómeno, aún es desconocido. El incremento de dicha fase al parecer no estaría dado por el efecto del AVP, puesto que este fenómeno no ha sido encontrado en sujetos sanos (Johnson, 1982). En cuanto al sueño MOR, pudo observarse que los sujetos tratados con el antiepiléptico invierten una mayor cantidad de tiempo en dicha fase, en comparación con los tratados con AK, lo que indicaría que el fármaco permite una recuperación más rápida del sueño paradójico. Finalmente, pudo observarse que la duración promedio de las fases MOR durante los registros de recuperación se incremento (control 1.5 a 1.7 en recuperación) aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La ELT promueve el deterioro de las fases del ciclo vigilia-sueño y con ello se ven afectadas las funciones que se le han atribuido al sueño como la adaptación, conservación de la energía, maduración del sistema nervioso, estabilización de los circuitos neuronales, regulación de la excitabilidad neuronal y almacenamiento de memoria (Arankowsky, 1997). De aquí se desprende la importancia de seguir en la búsqueda de nuevos fármacos que además de evitar la aparición de las crisis, recuperen la arquitectura normal del sueño.

## CONCLUSIONES.

- La interacción entre el proceso del sueño y las epilepsias es complicada y recíproca. La ELT desencadenada por la administración sistémica de AK interfiere con el patrón de sueño normal.
- Los resultados muestran que el ciclo vigilia-sueño es ampliamente alterado en éste modelo experimental de ELT, ya que las crisis epilépticas provocaron la inhibición del sueño lento y sueño-MOR durante el primer día experimental, observándose una recuperación gradual de la vigilia y sueño lento a través de los días de registro. Por otro lado el sueño MOR se mantuvo significativamente reducido hasta el tercer día de recuperación.
- Se observó que en el grupo tratado con AVP más AK, la desorganización de la arquitectura del sueño fue menor. La mayor alteración del ciclo vigilia-sueño ocurrió el primer día experimental. Por tanto puede decirse que dicho fármaco facilita la recuperación de la vigilia e incrementa el tiempo total de sueño lento el primer y segundo día de recuperación, aunque se observa una fragmentación en la densidad de sueño MOR, como se ha reportado en humanos con esta alteración neurológica y en modelos animales donde las crisis epilépticas son inducidas por medio del kindling.
- El AVP no mostró ser eficaz en el control de las crisis epilépticas inducidas por AK en este modelo animal de ELT, ya que los sujetos experimentaron crisis epilépticas tras la administración de este neuroexcitador. La falta de control de las crisis quizá sea debido a la necesidad de utilizar una dosis mayor del fármaco.

## REFERENCIAS.

- Alfaro-Rodríguez, A., Labra-Ruíz, N., Carrasco-Portugal, M., González-Maciel, A., Pérez-Guille, B., Soriano-Rosales, R., Villegas, F., González-Piña, R., Espinoza-Villanueva, G. y Ayala-Guerrero, F. 2002. Effect of Carbamazepine on Sleep Patterns Disturbed by Epilepsy. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 45, pp. 62-64.
- Antel, S., Li, L., Cendes, F., Collins, D., Kearney, R., Shinghal, R. y Arnold, D. 2002. Predicting surgical outcome in temporal lobe epilepsy patients using MRI and MRSI. *Neurology*, 58, pp.1505-1512.
- Arankowsky, G. 1997. Las funciones del sueño. En: *Medicina del sueño, aspectos básicos y clínicos*. Ed. por Javier Velázquez Moctezuma. Sociedad Mexicana del sueño. México, UAM-I. pp. 235-247.
- Avoli, M. y Kostopoulos, G. 1991. Actividad epileptiforme generalizada y focal en la corteza. Trad. Mtra. Martha Guillermina García-Ugalde. En: *Epilepsia Experimental*. Eds. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Comp. Dr. Otero-Siliceo, México, pp. 47-59.
- Ayala-Guerrero, F., Alfaro-Rodríguez, A., Martínez, C., Campos-Sepúlveda, E., Vargas, L. y Mexicano, G. 2002. Effect of Kainic-acid induced seizures on sleep patterns. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 45, pp. 178-180 .
- Balcells, M. 1999. La aportación de John Hughlings Jackson al conocimiento de la epilepsia. *Neurología*. 14: (1) pp. 23-28.
- Baker, G., Brooks, D., Buck, A. y Jacoby, M. 2000. The stigma of Epilepsy: an European perspective. *Epilepsy*, 41, pp. 98-104.
- Bazil, C. y Walczak, T. 1997. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and non epileptic seizures. *Epilepsia*, 38 (1), pp. 56-62.
- Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O. y Naquet, O. 1979. Evidence suggesting secondary epileptogenic lesions after kainic-acid pretreatment with diazepam reduces distant but not local brain damage. *Brain Research*. 165, pp. 362-365.
- Ben-Ari, Y. 1985. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14, pp. 375-403.
- Bennett, T. Cognitive effects of epilepsy and anticonvulsant medications. En: *The Neuropsychology of epilepsy*. ed. por Thomas L. Bennett, Plenum Press, New York, pp. 73-95.
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. Anderman, F. y Arnold, D. 2003. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 126, pp. 462-469.
- Bourgeois, B. Valproate. 2001. En: *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Ed. Lippincott Williams 3a. ed. USA, pp. 843-851.
- Brailowsky, S. 1992. El sistema GABAérgico cortical en dos modelos de epilepsia experimental. *Gaceta Médica de México*. 128 (4) pp. 447-451.

Brailowsky, S. 1999. Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro. Coord.. María del Carmen Farías. Ed. Fondo de Cultura Económica. México. pp. 148.

Calvo, J. Sueño y epilepsia experimental. 1992. Gaceta Médica de México. 128 (4) pp. 455-456.

Clausen, J. 1977. Psychological intervention with parents of children with epilepsy. En: Epilepsy. The eighth International Symposium. ed. por J.K. Penry. Raven Press, New York, pp. 235-238.

Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Propuesta de revisión de la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos. 1985. Epilepsia, 30, pp. 389-399.

Corsi, M. 1983. Psicofisiología del sueño. Ed. Trillas, México, pp. 69-117.

Del Valle, R. y Alvarado, R. 1997. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En: Epilepsia. Eds. Fera, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp. 277-298.

Drazkowski, J. 2003. Management of the social consequences of seizures. Mayo. Clin. Proc. 78, pp. 641-649.

Dudley, S. y Hans, O. 2001. Epilepsy and Sleep. Physiological and clinical Relationship. San Diego: Academic. E.U. pp. 1-17.

Dyken, M., Yamada, T. y Lin-Dyken, D. 2001. Polysomnographic Assessment of spells in Sleep: nocturnal seizures versus parasomnias. Seminars in Neurology, 21(4) pp. 377-390.

Engel, J. 1995. Concepts of epilepsy. Epilepsia. 36, pp. s23 s27.

Fera, A., Castillo, S. y Ortiz, G. 1997. Cambios neuromorfológicos asociados a las convulsiones. En: Epilepsia. Eds. Fera, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. pp. 183-188.

Fernández-Guardiola, A., Rocha, L., Martínez, A., Fernández, R. y Gutiérrez, R. 1992. Activación eléctrica progresiva del sistema límbico (kindling). Gaceta Médica de México. 128(4) pp. 456-459.

Findji, F. y Catani, P. 1982. The effects of valproic acid on sleep parameters in epileptic children: clinical note. En: Sleep and Epilepsy. Ed. por Serman, M., Shouse, M. y Passouant, P. Academic Press, New York, pp. 395-409.

Foldvary, N. 2002. Sleep and Epilepsy. Curr. Treat options Neurol. 4(2), pp. 129-135.

French, J., Williamson, P., Thadani, V., Darcey, T., Mattson, R., Spencer, S. y Spencer, D. 1993. Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: Results of history and physiology examinations. Annals in Neurology. 34, pp. 774-780.

García-Pedroza, P. 2002. La investigación sociomédica. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp. 243-247.

Gastaut, H. 1989. Diccionario de Epilepsia. Ed. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. p. 8.

Gigli, G., Placidi, F., Diomedi, M., Maschio, M., Silvestri, G., Scalise, A. y Marciani, M. 1997. Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: changes after treatment with controlled-release Carbamazepine. Epilepsia, 38(6) pp. 696-701.

Giovagnoli, A. y Avanzini, G. 2000. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. Acta Neurol Scand. 101, pp. 295-300.

- Haynes, S. y Bennett, T. 1992. The neuropsychology of epilepsy. Ed. por Thomas L. Bennett. Plenum Press, New York, pp. 3-15.
- Hellier, J. y Dudek, F. 1998. Spontaneous motor seizures of rat with kainic induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Research*, 35, pp. 47-57.
- Henrksen, O. 1977. Behavior modification and rehabilitation of patients with epilepsy. En: *Epilepsy. The eighth International Symposium*. ed. por J.K. Penry. Raven Press, New York, pp.225-233.
- Jallon, P. 1997. Epilepsy in developing countries. *Epilepsy*, 38, pp. 1143-1151.
- Jonhson, L. 1982. Effects of anticonvulsant medication on sleep patterns. En: *Sleep and Epilepsy*. Ed. por Sterman, M., Shouse, M. y Passouant, P. Academic Press, New York, pp. 395-409.
- Kandel, E., Schwartz, J. y Jesell, T. 2001. *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill, Interamericana, 4ª. Edición, Barcelona. pp. 910-947.
- Kobayashi, E., D'Agostino, Lopes-Cendes, I. Berkovic, S., Li, M., Andermann, E., Andermann, F. y Cendes, F. 2003. *Neurology*, 60, pp. 405-409.
- Kumar, O. y Raju, T. 2001. Seizure susceptibility decreases with enhancement of rapid eye movement sleep. *Brain Research*, 922, pp. 299-304.
- López-Hernández, A., Shkurovich, H., Ugartechea, J. y Drucker-Colín, R. 1976. Sleep alterations and the effects of clonazepam on myoclonus. *Clin. Electroencephal.*, 7, pp. 64-72.
- Martínez, C. 2001. Efecto de la Oxcarbazepina en el ciclo vigilia-sueño alterado por crisis epilépticas inducidas por ácido kaínico. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias. UNAM. pp. 6-15.
- Martínez, D. y Mandel, P. 1997. Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. pp. 158-172.
- Mattson, R. y Cramer, J. 1980. Valproic acid and ethosuximide interaction. *Annals of Neurology*, 7, pp. 583-589.
- McIntosh, G. 1992. Medical Treatment of epilepsy. En: *The neuropsychology of epilepsy*. Ed. por Thomas L. Bennet. Plenum Press, New York, pp. 201-211.
- Meador, K., Loring, D., Hulihan, J., Kamin, M. y Karim, R. 2003. Differential Cognitive and behavioral effects of Topiramate and Valproate. *Neurology*, 60, pp. 1483-1488.
- Mervyn, J. y Tyrer, J. 2000. Anticonvulsant therapy. Pharmacological basis and practice. Ed por Mervyn and Tyrer, Plenum Press. New York, pp.11-19.
- Newshdme, E. y Leech, A. 1986. *Bioquímica Médica*. Trad. por Eduardo Arila Ferreiro, Miguel Angel Lasunción Ripa y Juan Carlos Prieto Villapún. Interamericana, McGraw-Hill, México, pp. 645-680.
- Nobili, L., Baglietto, M., Beelke, M., De Carli, F., De Negri, E., Gaggero, R., Rosadini, G., Vereselli, E. y Ferillo, F. 2001. Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWSS syndrome: Relationship with sigma and delta activities. *Epilepsy Research*, 44, pp. 119-128.
- Otero-Siliceo, E. 1991. *Epilepsia Experimental*. Ed. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp 267-279.

- Otero-Siliceo, E. 1997. *Status epilepticus*. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp. 230-253.
- Pellock, J., Wilder, B., Deaton, R. y Sommerville, K. 2002. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia*, 43(11) pp. 1421-1424.
- Portellano, P., Coullaut, S., Diez, C., García, M., Rodríguez, R. y Sánchez, C. 1995. Las epilepsias un estudio multidisciplinar. *Ciencias de la educación preescolar y especial*, Madrid, pp. 13-65.
- Prasad, A., Prasad, C. y Stafstrom, C. 1999. Recent advances in the genetics of epilepsy: insights from human and animal studies. *Epilepsia*, 40(10) pp. 1329-1352.
- Privitera, M., Brodie, M., Mattson, R., Chadwick, D., Neto, W. y Wang, S. 2003. Topiramate, Carbamazepine and Valproate monotherapy: double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 107, pp. 165-175.
- Represa, A., Robain, O., Tremblay, E. y Ben-Ari, Y. 1989. Hippocampal plasticity in childhood epilepsy. *Neuroscience Letters*, 99, pp. 351-355.
- Rodríguez, R., Lujan, M., Ramírez, R., Medina, M. y Capistran, C. 1992. Modelos in vitro para el estudio de la actividad anticonvulsiva. *Gaceta Médica de México*, 128(4) pp. 451-455.
- Roff, E., Hosking, S. y Betts, T. 2002. Epilepsy patients treated with antiepileptic drug therapy exhibit compromised ocular perfusion characteristics. *Epilepsia*, 43(11) pp. 1346-1350.
- Rubio, F. 1997. Aspectos generales y clasificación de la Epilepsia. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp 1-24.
- Sammaritano, M. y Sherwin, A. 2000. Effect of anticonvulsants and sleep. *Neurology*, 64, pp. s16-s24.
- Sandoval, M. y Torner, C. 1986. Neurotransmisión y Epilepsia. En: *Epilepsia un enfoque multidisciplinario*. Ed. Alfredo Feria Velasco, Dalila Martínez de Muñoz y Francisco Rubio Donnadieu. 2a edición. Trillas. México, pp. 110-163.
- Solís, H., Bravo, J., Galindo, J. y López, E. 1997. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp 66-81.
- Shkurovich, M., Drucker, R., Collado, M., Pascual, R. y Reyes, B. 1997. Sueño, privación de sueño y epilepsia. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp 335-368.
- Sperk, G. 1994. Kainic acid seizures in the rat. *Progress in Neurobiology*, 42, pp. 1-32.
- Sperling, M., O'Connor, M. y Saykin, A. 1992. A non invasive protocol for anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 42, pp. 416-422.
- Steinhoff, B., Hirsch, E., Mutani, R. y Nakken, K. 2003. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AED's. *Acta Neurol. Scand.*, 107, pp. 87-95.
- Swanson, T. 1995. The pathophysiology of the human mesial temporal epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.*, 12, pp. 2-22.
- Tapia, R. 1992. Modelos neuroquímicos de epilepsia experimental. *Gaceta Médica de México*, 128, pp. 443-446.

Tapia, R. y Massieu, L. 1997. Neuroquímica de los procesos epilépticos: sinápsis inhibitoras y excitadoras. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp. 85-98.

Temkin, O. 1971. *The falling sickness*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, pp. 303-311.

Timo-Laria, C., Negrao, N., Schmider, W., Hocino, K., Lobato de Meneses, C. y Leme da Rocha, T. 1970. Phases and states of sep in the rat. *Physiology and Behavior*, 5, pp. 1057-1062.

Tooyama, I., Bellier, J. Park, M., Minnasch, P., Vemura, S., Hisano, T., Iwami, M., Aimi, Y., Yasuhara, O. y Kimura, H. 2002. Morphologic study of neuronal death, glial activation and progenitor cell division in the hippocampus of rat models of epilepsy. *Epilepsia*, 43 (suppl. 9) pp. 39-43.

Trachtenberg, M. 1989. *Basic Mechanims of Epilepsy*. 3a ed. Churchill Livingstone, London, pp. 11-19.

Velasco, A., Medina, S. y Ortiz, G. 1997. Cambios neuromorfológicos asociados a las convulsiones. En: *Epilepsia*. Eds. Feria, A., Martínez, D. y Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, pp 25-42.

Vermathen, P., Ende, G., Laxer, K., Walker, J., Knowlton, R., Barbaro, N., Matson, G. y Weiner, M. 2002. Treatment chirurgic of epilepsy. *Neurology*, 59, pp. 633-636.

Vertes, R. 1990. Brainstem mechanims of slow-wave sleep and REM Sleep. En: *Brainstem mechanims behavior*. Ed. Klemm, W. y Vertes, R. New York, pp. 534-583.

Viteri, T. 2001. Avances en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Boletín informativo, congreso de Neurología, España*, pp. 1-15.

Waller, D. y Renwick, A. 1994. *Principles of medical pharmacology*. Bailliere Tindall, London Caps. 21 y 24.

Wuerthele, S., Lovell, K., Jones, M. y Moore, K. 1978. A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Research*, 149, pp. 489-497.

Zee, P. y Turek, D. 1999. Introduction to sleep and circadian Rhythmus. En: *Regulation of Sleep and Circadian rhythms*. Ed. Turek, D. E.U., pp 1-17.