



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

EFFECTO DE LA VIGABATRINA EN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO
ALTERADO POR CRISIS EPILÉPTICAS INDUCIDAS POR ACIDO
KAINICO EN RATAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

S A N D R A L I Z A O L A S A N C H E Z

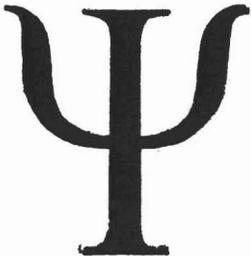
DIRECTOR DE TESIS: DR. FRUCTUOSO AYALA-GUERRERO

SINODALES: MTRO. ALFONSO SALGADO BENITEZ

M.C. VICTOR URIARTE BONILLA

DRA. IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLA

MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON



MEXICO, D. F.

2005

m. 349082

Quiero agradecer de manera muy especial a mi director de tesis el Dr. Fructuoso Ayala-Guerrero por su paciencia, sus enseñanzas, por creer en mi, por darme el privilegio de colaborar con el y apoyarme en la realización de este proyecto.

A la M. en C. Graciela Mexicano Medina por sus enseñanzas, sus consejos, su colaboración y paciencia y por todo el cariño que me ha brindado.

Al Biólogo Leonel Vargas Reyna por su asesoría técnica.

A mis compañeros de laboratorio Azalea Reyes, Enrique Aguilar y Jesús Santiago por su amistad y por todos los momentos.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Sandra Lizaola Sánchez

FECHA: 6 - Octubre - 2005

FIRMA: [Firma]

A mi madre por estar siempre a mi lado, por apoyarme en todo, por impulsarme cada día a seguir adelante, por ponerme los pies en la tierra cuando ha sido necesario y por ser mi madre, gracias por tu amor y por todos los momentos.

A mi padre por todo su apoyo y amor que me han impulsado a salir adelante, gracias por todo lo me has dado y por volver a nacer. Sin ustedes no habría sido posible llegar hasta este momento, Los amo.

Al Dr. Alfredo Saldivar por estar en mis momentos más difíciles y por ayudarme a ver la luz en la oscuridad y enseñarme a ver la fuerza que hay en mí, gracias por creer en mí y por ser mi terapeuta, mi maestro y sobre todo mi amigo.

A Miguel Angel Guzmán por todos los momentos y por el amor que me cambio la vida, gracias por compartir este sueño conmigo. Te amo.

Y a todos y cada uno de los que hicieron posible la realización de este sueño.

Gracias a Dios y a la vida que a pesar de todos los tropiezos me permitieron llegar hasta aquí.

Sólo en sueños,

Sólo en el otro mundo del sueño te consigo, a ciertas horas, cuando cierro las puertas
detrás de mí.

¡Con qué desprecio he visto a los que sueñan, y ahora estoy atrapado en su sortilegio,
atrapado en su pared!

¡Con qué morboso deleite te introduzco en la casa abandonada, y te amo mil veces de
la misma manera distinta!

Esos sitios que tú y yo conocemos nos esperan todas las noches como una vieja cama
y hay cosas en lo oscuro que nos sonríen.

Me gusta decirte lo de siempre y mis manos adoran tu pelo y te estrecho, poco a poco,
hasta mi sangre.

Pequeña y dulce, te abrazas a mi abrazo, y con mi boca en tu boca, te busco y te
busco.

A veces lo recuerdo. A veces sólo el cuerpo cansado me lo dice.

Al duro amanecer estás desvaneciéndote y entre mis brazos sólo queda tu sombra.

Jaime Sabines

Tarumba, 1956

La luna

La luna se puede tomar a cucharadas
o como una cápsula cada dos horas.

Es buena como hipnótico y sedante
y también alivia

a los que se han intoxicado de filosofía.

Un pedazo de luna en el bolsillo
es mejor amuleto que la pata de conejo:
sirve para encontrar a quien se ama,
para ser rico sin que lo sepa nadie
y para alejar a los médicos y las clínicas.

Se puede dar de postre a los niños
cuando no se han dormido,
y unas gotas de luna en los ojos de los ancianos
ayudan a bien morir.

Pon una hoja tierna de luna
debajo de tu almohada
y mirarás lo que quieras ver.

Lleva siempre un frasquito del aire de la luna
para cuando te ahogues,
y dale la llave de la luna
a los presos y a los desencantados.

Para los condenados a muerte
y para los condenados a vida
no hay mejor estimulante que la luna
en dosis precisas y bien controladas.

Jaime Sabines

INDICE

1 INTRODUCCION.....	1
1.1 EPILEPSIA.....	1
1.1.1 Historia.....	1
1.1.2 Concepto.....	1
1.1.3 Etiología.....	2
1.1.4 Clasificación de las epilepsias.....	3
1.1.5 Epilepsia del lóbulo temporal.....	6
1.1.6 Canales iónicos y epilepsia.....	8
1.2 MODELOS DE EPILEPSIA.....	9
1.2.1 Diferentes modelos de epilepsia.....	9
1.3 MODELO DE ACIDO KAINICO	11
1.3.1 Dosis y aplicación.....	12
1.3.2 Manifestaciones clínicas, eléctricas, histopatológicas y neuroquímicas después de la administración sistémica del ácido kaínico	13
1.3.3 Importancia del ácido kaínico como modelo de epilepsia del lóbulo temporal.....	14
1.4 FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.....	15
1.4.1 Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.....	17
1.4.2 Vigabatrina.....	19
1.4.3 Mecanismo de acción.....	19
1.4.4 Farmacocinética.....	20
1.4.4.1 Absorción.....	20
1.4.4.2 Distribución.....	21
1.4.4.3 Metabolización.....	21
1.4.4.4 Eliminación.....	21
1.4.5 Farmacodinamia.....	22
1.4.5.1 Indicación terapéutica.....	22

1.4.5.2 Dosis.....	22
1.4.5.3 Efectos adversos.....	23
1.5 CICLO VIGILIA-SUEÑO.....	24
1.5.1 Vigilia.....	26
1.5.1.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos.....	26
1.5.1.2 Centros reguladores de la vigilia.....	26
1.5.1.3 Importancia de la vigilia.....	27
1.5.2 Sueño NoMOR.....	27
1.5.2.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos.....	27
1.5.2.2 Centros reguladores del sueño NoMOR.....	28
1.5.2.3 Importancia del sueño NoMOR.....	29
1.5.3 Sueño MOR.....	29
1.5.3.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos.....	29
1.5.3.2 Centros reguladores del sueño MOR.....	30
1.5.3.3 Importancia del sueño MOR.....	31
1.6 ASPECTOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLOGICOS DE LOS ESTADOS DE SUEÑO EN RATAS.....	31
1.6.1 Vigilia.....	31
1.6.2 Sueño de ondas lentas.....	31
1.6.3 Sueño MOR.....	32
1.7 SUEÑO Y EPILEPSIA.....	32
1.7.1 Efectos del sueño sobre la epilepsia.....	33
1.7.2 Efecto de la epilepsia sobre el sueño.....	33
1.7.3 Efectos de los antiepilépticos sobre el sueño.....	34

1.7.4 Justificación.....	35
1.8 OBJETIVOS.....	35
1.9 HIPOTESIS.....	36
2 MATERIAL Y METODOS.....	36
3 RESULTADOS.....	38
DISCUSION.....	43
CONCLUSIONES.....	46
GLOSARIO.....	47
REFERENCIAS.....	51

RESUMEN

La epilepsia es un trastorno paroxístico del Sistema Nervioso Central, como resultado de una descarga neuronal excesiva. El ácido kaínico (AK) ha sido un instrumento importante para la investigación de la epilepsia. El AK es un análogo estructural al glutamato con una potente acción neuroexcitadora. Su característica principal es inducir un síndrome y daño cerebral similar a la epilepsia del lóbulo temporal en humanos. Esto se puede evitar si se administra previamente un fármaco antiepiléptico. La vigabatrina (VGB) es un fármaco que facilita la inhibición GABAérgica, inhibe de manera irreversible la GABA transaminasa (GABA-T). Actualmente la VGB esta indicada como tratamiento de las epilepsias parciales en el adulto y en el niño así como en el síndrome de West.

El propósito de este trabajo fue analizar el efecto de este fármaco antiepiléptico en el ciclo vigilia-sueño en ratas con crisis epilépticas inducidas por AK.

Se implantaron crónicamente ratas adultas de la cepa wistar a las cuales se les registro electrográficamente, primero un registro control de 10 horas de duración, posteriormente dos registros similares uno con la administración intraperitoneal de VGB (80 mg/kg) y otro con la administración subcutánea de AK (10mg/kg). Posteriormente tuvieron tres días de recuperación con sus respectivos registros similares a los anteriores.

Con la administración únicamente del fármaco antiepiléptico, la VGB induce un decremento significativo en la vigilia, así como un aumento en el sueño de ondas lentas, sin cambios para el sueño MOR. Tras la administración de VGB seguida por la administración del AK se observó una inhibición total del sueño de ondas lentas y del sueño MOR. Sin embargo la recuperación del sueño después de la inhibición total, fue mas rápida para el sueño de ondas lentas (día 1 de recuperación) que para el sueño MOR (día 3 de recuperación).

1. INTRODUCCION

1.1 EPILEPSIA

1.1.1 Historia

En el desarrollo de la medicina, a la epilepsia se le han añadido creencias erróneas con base en la superstición, prejuicio e ignorancia. La epilepsia ha sido vista como un castigo o ha sido atribuida a algún hechizo, o posesión del demonio. En la época medieval se combatía la epilepsia desde el punto de vista racional y supersticioso por un lado y por otro de una manera mágica y religiosa, la primera a base de ritos, amuletos, dietas, drogas y la segunda con oración y ayuno (Brailowsky, 1999).

La historia natural de la epilepsia nos dice que el fenómeno epiléptico puede iniciarse a nivel de la membrana, en los canales, de sodio, calcio o cloro, a nivel de la sinapsis, con una alteración de los receptorès o por alguna alteración en el flujo axonal o a nivel de las dendritas, generando finalmente la descarga neuronal paroxística, que al paso del tiempo, se hace mas frecuente y se convierte en un fenómeno repetitivo y clónico, al que es llamado epilepsia, en cualesquiera de sus variedades.

Las escuelas inglesa y francesa, con Jackson y Gowers y Esquivel y Charcot, han establecido criterios para hacer la diferencia entre las crisis epilépticas focales, las generalizadas y las crisis histeriformes de las epilépticas focales, (Rubio, 1997). El paciente con epilepsia ha sido estigmatizado sin importar su situación geográfica, su raza o el tiempo. El origen cerebral de la epilepsia fue conocido tarde y se implicó al corazón en la aparición de crisis convulsivas.

1.1.2 Concepto

La epilepsia es un trastorno paroxístico del sistema nervioso central, que se presenta de manera recurrente, teniendo manifestaciones estereotipadas, debido a una descarga neuronal excesiva. Este fenómeno resulta de una falta de equilibrio entre los estímulos inhibitorios y excitatorios que determinan la descarga neuronal normal. Esto es secundario a factores etiológicos, que pueden tener varios orígenes como son: genéticos, metabólicos, o

postraumáticos, (secundarios a daño perinatal o traumatismo cráneo-encefálico). Existen factores neuroquímicos involucrados a nivel de la membrana neuronal y la sinapsis, el fenómeno epiléptico esta basado en una descarga electrofisiológica anormal, esta descarga tiene como resultado alteraciones electrofisiológicas y manifestaciones clínicas que pueden ser focales o generalizadas, simple o complejas (Rubio, 1997). La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la epilepsia como una afección crónica, de etiologías diversas, caracterizada por la repetición de crisis que resultan de la descarga excesiva de neuronas cerebrales (“crisis epilépticas”), independientemente de los síntomas clínicos o paraclínicos eventualmente asociados.

Esta definición nos habla de una alteración crónica, esto se refiere a que hablamos de un fenómeno de larga duración, posteriormente se nos dice que se debe a distintas causas (o etiologías), que pueden tener un origen infeccioso, vascular, traumático, tumoral o bien desconocidas. A su vez se habla de crisis repetidas, esto es cambios bruscos de manera repetida a lo que se conoce como ataques. Es importante mencionar que una sola crisis no hace el diagnostico de epilepsia. Las crisis se deben a un incremento en la actividad neuronal y esto conduce a una excesiva función de las células nerviosas (Brailowsky, 1999).

1.1.3 Etiología

En la epilepsia hay una participación de todas las células del sistema nervioso, como son las neuronas, la glía, las células endoteliales, las que forman las paredes de los ventrículos cerebrales, cavidades por donde circula el liquido cefalorraquídeo (Brailowsky, 1999).

Para que se produzca una crisis epiléptica debe existir un factor que la precipite, entre estos factores precipitantes podemos encontrar: la fiebre, el alcohol, la privación de sueño (López-Terradas, 1999).

Existen epilepsias de origen genético en las que se han visto alteraciones anatómicas y bioquímicas (Brailowsky, 1999).

Los factores que intervienen en la producción de una crisis epiléptica son la lesión cerebral, el lugar donde se desencadena, éste está condicionado por la herencia y el medio ambiente.

La mayoría de las causas desencadenantes de la epilepsia son desconocidas. Las principales causas serian una predisposición: condicionamiento genético o una lesión cerebral.

Entre los mecanismos que se involucran en la producción de crisis epilépticas están: desequilibrio entre los factores excitadores e inhibidores, existen neuronas anormales, hay un déficit gabaérgico (López-Terradas, 1999).

1.1.4. Clasificación de las epilepsias

Se conocen dos tipos de clasificaciones de la epilepsia: la de las crisis epilépticas y la de los síndromes epilépticos. Una crisis es una alteración que aparece de forma repentina e involuntaria, con duración limitada manifestándose con cambios motores, sensoriales, autonómicos o de conciencia debidos a una actividad cerebral exagerada y anormal. Una clasificación de las crisis puede ser tomando en cuenta las condiciones que la precipitan, la conducta del paciente y los signos que este presenta así como las características encefalográficas. Las crisis se pueden presentar por diversos motivos como son: intoxicación medicamentosa, fiebre elevada, traumatismos, infecciones, tumores, hemorragias, etc., por tal motivo una crisis no siempre es epiléptica.

Un síndrome es un conjunto de signos y de síntomas que se presentan juntos sin importar la causa que los produzca, están constituidos por distintos elementos como son: el tipo de crisis, la edad en la que se presenta el trastorno epiléptico, el electroencefalograma (EEG), como y cuando se presentan las crisis, con que están relacionadas, etc.

Según su origen las epilepsias se dividen en idiopáticas o sintomáticas. Las idiopáticas aparecen de manera espontánea, sin una causa clara y las sintomáticas se relacionan con una alteración cerebral (Brailowsky, 1999).

Una crisis esta definida como una presentación brusca y excesiva de actividad eléctrica cerebral, como la hiperactividad de un grupo de neuronas cerebrales. La crisis puede aparecer con o sin interrupción de la conciencia, con movimientos oculares o del cuerpo (convulsiones) o sin estos, pueden o no presentarse alteraciones conductuales o emocionales. Las crisis que tienen su origen en el lóbulo temporal puede llegar a presentarse como cambios en la conducta, sin perder la conciencia (Brailowsky, 1999).

Las crisis se clasifican en dos grupos: las generalizadas y las parciales o focales.

Clasificación internacional de las crisis epilépticas

- 1) Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
 - a) Crisis de ausencias (petit mal)
 - b) Crisis mioclónicas
 - c) Crisis tónicas
 - d) Crisis atónicas
 - e) Crisis clónicas
 - f) Crisis tónico-clónicas (gran mal)
- 2) Crisis parciales (focales, locales)
 - a) Crisis parciales simples (sin alteración del estado de conciencia)
 - b) Crisis parciales complejas (del lóbulo temporal o psicomotoras; con alteraciones del estado de conciencia)
 - c) Crisis parciales con generalización secundaria (tónico-clónicas, tónicas o clónicas)
- 3) Crisis epilépticas no clasificadas

Revisado en Brailowsky, 1999.

Las crisis generalizadas se inician con una descarga de las neuronas cerebrales en ambos hemisferios al mismo tiempo (se puede decir que de manera simétrica y sincrónica), y las parciales se dan en un grupo de neuronas en uno de los dos hemisferios cerebrales (Brailowsky, 1999).

Las crisis generalizadas empiezan sin la presencia de un aura o crisis focal y ambos hemisferios se ven afectados desde el inicio. Se pueden subdividir en convulsivas o no convulsivas según si la crisis se acompaña o no de movimientos tónicos o clónicos. Un ejemplo de crisis generalizada no convulsiva es la crisis de ausencia, esta se inicia de manera repentina, con una duración menor a diez segundos, y no va acompañada de ninguna actividad motora, provocando pérdida de la conciencia. Se pueden dar manifestaciones motoras leves tales como parpadeo pero sin manifestar movimientos tónico-clónicos.

Otras crisis generalizadas radican solo en movimientos de tipo motor (mioclónicas, clónicas o tónicas) o en una repentina pérdida del tono motor (atónicas). La crisis epiléptica generalizada más común es la tónico-clónica o también llamada de gran mal. Estas crisis inician de forma repentina con un gruñido o un grito debidos a una espiración forzada por la

contracción tónica del diafragma y el tórax. Durante la fase tónica el paciente puede caer rígido al suelo, así como perder el control de los esfínteres y ponerse azul (cianótico). Esta fase dura unos treinta segundos antes de pasar a las sacudidas clónicas de las extremidades que tiene una duración de uno o dos minutos. La fase activa de la crisis generalizada tónico-clónica continua con una fase en la cual el paciente se muestra somnoliento y puede presentar dolor de cabeza así como muscular.

Existen variables primarias como son anomalías cerebrales focales (que pueden estar relacionadas con la localización) o si hay alguna causa identificable (sintomáticas) o no la hay (idiopáticas). En su mayoría las epilepsias que se inician en la edad adulta son clasificadas como sintomáticas relacionadas a su localización y se deben a traumatismos, ictus, tumores e infecciones (Kandel, 2001).

Las crisis parciales son el resultado de una excesiva descarga de un grupo de neuronas, pueden ser producidas por tumores, traumatismos, infecciones, embolias o hemorragias cerebrales. Los principales tipos son: las parciales simples y las parciales complejas. Las crisis parciales simples se inician por una hiperactividad en alguna zona de la corteza cerebral, frecuentemente en áreas temporales o frontales, también pudiendo ocurrir en otra parte de la corteza. Tienen múltiples manifestaciones y se presentan en relación con cualquier sistema y aparato del cuerpo, puede ser con un pequeño movimiento de un dedo o alguna sensación de náusea o vértigo o por alucinaciones sensoriales, según donde se localice el foco epiléptico.

Una subclasificación de las crisis parciales simples es: motoras, sensoriales, autonómicas y psíquicas. En las motoras figuran activación o relajación de manera repentina de algún músculo o de varios, comúnmente localizadas en la parte opuesta a donde se generan en el cerebro. Se puede mover algún músculo o los ojos, un dedo de forma involuntaria, puede haber periodos alternados de actividad y de relajación muscular.

Las crisis sensoriales producen una alteración de la percepción sensorial, el paciente puede experimentar una sensación de hormigueo o adormecimiento de alguna parte del cuerpo, así como ver flashes o luces de colores que se localizan de lado contrario al foco epiléptico, también puede percibir olores o sabores extraños al igual que sonidos.

Las crisis autonómicas consisten en sensaciones como náusea, vómito, palidez o sonrojo, sudoración, incontinencia urinaria o fecal, se presentan en epilepsias del sistema límbico

(amígdala, hipocampo, hipotálamo) y están relacionadas a las partes del cuerpo que controla de manera automática el sistema nervioso central.

Las crisis psíquicas tienen su manifestación a nivel del lenguaje, como puede ser la interrupción momentánea del habla, vocalización, repeticiones de alguna sílaba, etc., también a nivel de la memoria, con los fenómenos de *déjà vu* (lo ya visto), *déjà entendu* (lo ya oído), *jamais vu* (jamás visto) o *jamais entendu* (jamás oído). Pueden ocurrir crisis con síntomas cognitivos, como son ensimismamientos, soñar despierto, despersonalización, sensación de desprendimiento, o la aparición repentina de sentimientos como depresión, miedo o felicidad. Estas crisis duran algunos minutos, aparecen de manera espontánea, finalizando rápidamente.

Las crisis parciales complejas también conocidas como psicomotoras o del lóbulo temporal se pueden presentar a cualquier edad, la conciencia no se pierde pero sí se altera, estas alteraciones pueden o no tener aura (signos anunciatorios). Durante la crisis, la persona puede parecer estar en otra parte o mostrar alguna expresión en su cara que no tiene relación con la situación, puede presentar movimientos involuntarios automáticos (chascido de la lengua, movimientos rítmicos de cara o boca, de los dedos o manos, repetición de frases, risa o llanto) o movimientos más complejos como la marcha, gritos, insultos, movimientos de tipo sexual (Brailowsky, 1999).

Estas crisis tienen una duración entre treinta segundos y tres minutos generalmente, las crisis parciales complejas pueden continuar en una generalización secundaria, esto produce un ataque tónico-clónico, tónico o clónico de tipo gran mal. A estos pacientes se les describe como “pegajosos” debido a que son fácilmente dependientes (al cigarro, al alcohol y a la gente), son obsesivos, con poco humor, exageradamente religiosos, con mucho o poco interés en la sexualidad y muy emocionales (Brailowsky, 1999).

1.1.5 Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es una de las formas más agresivas de epilepsia y más frecuente en los adultos, en las crisis se pierde la conciencia, y esto limita el funcionamiento normal del individuo y puede estar expuesto a un daño físico. En este tipo de epilepsia hay una pérdida de neuronas a nivel del hipocampo, uncus y amígdala (González- Maciel et al, 2000). De los cuadros conocidos como “epilepsia sintomática relacionada a la localización”,

el más frecuente es la epilepsia del lóbulo temporal. Puede aparecer a cualquier edad y las crisis pueden ser parciales simples, parciales complejas o secundariamente generalizadas. Las manifestaciones clínicas de las crisis siempre conllevan componentes afectivos, esto debido a que se originan en el sistema límbico, que es un sistema muy ligado a las emociones (Brailowsky, 1999).

Las crisis pueden contener alguna descripción de vivencias pasadas o que no han sido vividas, emociones intensas, etc. Las crisis pueden iniciarse con manifestaciones autonómicas como sensaciones en el estómago, náusea, sudoración, dilatación de la pupila, miedo, angustia y alucinaciones olfatorias o gustativas, según el sitio donde se originen. También pueden iniciarse las crisis con alucinaciones auditivas, alteraciones del lenguaje y la visión y después presentar automatismos o a una generalización secundaria, con pérdida de la conciencia. Tienen una duración de más de un minuto. El EEG puede ser normal, o asimétrico en los lóbulos temporales, o tener espigas (hiperactividad) en el área epiléptica (Brailowsky, 1999).

Existen diversos métodos diagnósticos para el estudio de la ELT, el más sencillo de ellos es el EEG, en el que se puede ver la aparición de descargas de puntas agudas, espigas u ondas lentas en la región temporal anterior pueden ser ictales o interictales.

El tratamiento de la epilepsia consiste en la administración de fármacos antiepilépticos según la clasificación de las crisis en crisis parciales simples (CPS), crisis parciales complejas (CPC), secundariamente generalizadas (CPCSG), o crisis tónicoclónicas primariamente generalizadas (CTCPG). La causa más común de epilepsias parciales complejas es la ELT. Se ha intentado la cirugía de la epilepsia como tratamiento para estos pacientes, pero esta debe llevarse a cabo cuando el paciente no ha respondido al tratamiento farmacológico con dos o más antiepilépticos (Volcy-Gómez, 2004).

La esclerosis temporal mesial es la patología típica de la ELT, en pacientes con esta patología se cree que el foco epileptogénico está en la formación del hipocampo, esta patología consiste en una pérdida neuronal y una proliferación de las células gliales (gliosis) en el hipocampo y el giro dentado. Puede haber también pérdida neuronal y gliosis en alguna otra región del lóbulo temporal, como puede ser la amígdala, la corteza entorrinal y la neocorteza (DeFelipe-Oroquieta et al, 2002).

1.1.6 Canales iónicos y epilepsia

Los canales iónicos son una clase heterogénea de complejos proteicos los cuales son responsables de la generación y mediación de las señales de y entre membranas celulares excitables. Son denominados según la permeabilidad y selectividad para iones y responden a cambios en el potencial de membrana, a ligandos extracelulares y a segundos mensajeros. Los canales iónicos dependientes de voltaje son por ejemplo los canales de potasio calcio y sodio, los que se relacionan a ligandos extracelulares son el de sodio ligado al receptor nicotínico, el de calcio ligado al receptor glutamérgico N-metil-D-aspartico (NMDA) o el de cloro relacionado al receptor del ácido γ -aminobutírico A (GABA_A), y los ligados a segundos mensajeros podrían ser el canal de calcio ligado a inositol-trifosfato (Armijo et al, 2000).

Las alteraciones en los canales iónicos pueden ser causantes de epilepsias idiopáticas o de adquiridas, también cumplen un papel importante en la sincronización y propagación de las descargas que provocan las crisis, independientemente de qué las provoque. Los canales iónicos tienen una función importante en la epilepsia, en su fisiopatología y en el mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.

Una de las características de las epilepsias es la capacidad de ciertas neuronas de producir derivaciones despolarizantes paroxísticas (DPS), que al sincronizarse con otras neuronas producen descargas electroencefalográficas interictales repetidas, como son puntas focales o complejos punta-onda difusos y bilaterales. Estas descargas se propagan y se produce la supresión brusca de la conciencia y se dan varias manifestaciones motoras, sensoriales o conductuales.

Los DPS inician con la despolarización de la neurona que responde con potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de despolarización mantenida y que son seguidos de hiperpolarización de la neurona. El inicio de las descargas es atribuido a la activación de canales de sodio asociados a receptores glutamatérgicos AMPA, la cual da lugar a una rápida entrada de sodio que despolariza la membrana. La prolongación de la descarga y la despolarización mantenida se atribuyen a corrientes sinápticas que son mediadas por estimulación de receptores glutamatérgicos NMDA, estos provocan, además de la entrada rápida de sodio, una entrada lenta de calcio, así como corrientes de calcio dependientes de voltaje. La hiperpolarización que sigue a la despolarización sostenida es debida a corrientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sinápticas que son ocasionadas por la reacción inhibitoria gabaérgica. Esta hiperpolarización posee un componente rápido por activación de los canales de cloro de receptores GABA_A y un componente lento que se debe a la activación de canales de potasio asociados a receptores GABA_B, también a corrientes de potasio dependientes de voltaje que en condiciones normales limitan que se extienda la descarga (Armijo et al, 2000).

En la epilepsia del lóbulo temporal mesial humana, con esclerosis del hipocampo se observan alteraciones parecidas a las observadas en el kindling, como son cambios funcionales y estructurales del cerebro dando lugar a una hiperexcitabilidad, la cual produce la epilepsia, como son disminución del tono inhibitorio gabaérgico, incremento del tono excitador glutamatérgico y disfunción de la glía, al igual que con la administración sistémica de ácido kaínico, ya que los axones de las células granulosas desarrollan colaterales formando nuevas conexiones con la capa molecular interna del giro dentado, tanto con otras neuronas excitadoras como con neuronas inhibitorias (Armijo et al, 2000).

1.2 MODELOS DE EPILEPSIA

El conocimiento de los procesos básicos de la epilepsia se deriva de modelos animales. En algunas especies se han visto ataques que se generan de manera espontánea pero son esporádicos y se presentan en animales de experimentación.

Los ataques y la actividad eléctrica del cerebro se han estudiado por medio de modelos básicos de epilepsia. Las cuestiones que se han estudiado son: cómo se generan los potenciales eléctricos que se asocian a los ataques, la naturaleza de los sistemas neuronales que producen la epilepsia, porqué se inicia, se extiende o se detiene un ataque así como porqué ocurre, si existe o no alguna patología cerebral que lo pueda incrementar, si dicho ataque produce algún daño en el cerebro y los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos (Fisher, 1989).

1.2.1 Diferentes modelos de epilepsia

Existen los llamados modelos in vivo donde se utilizan animales de experimentación vivos en los que con estimulación eléctrica o química se reproducen crisis epilépticas, y los llamados

sinápticas que son ocasionadas por la reacción inhibitoria gabaérgica. Esta hiperpolarización posee un componente rápido por activación de los canales de cloro de receptores GABA_A y un componente lento que se debe a la activación de canales de potasio asociados a receptores GABA_B, también a corrientes de potasio dependientes de voltaje que en condiciones normales limitan que se extienda la descarga (Armijo et al, 2000).

En la epilepsia del lóbulo temporal mesial humana, con esclerosis del hipocampo se observan alteraciones parecidas a las observadas en el kindling, como son cambios funcionales y estructurales del cerebro dando lugar a una hiperexcitabilidad, la cual produce la epilepsia, como son disminución del tono inhibitor gabaérgico, incremento del tono excitador glutamatérgico y disfunción de la glía, al igual que con la administración sistémica de ácido kaínico, ya que los axones de las células granulosas desarrollan colaterales formando nuevas conexiones con la capa molecular interna del giro dentado, tanto con otras neuronas excitadoras como con neuronas inhibitoras (Armijo et al, 2000).

1.2 MODELOS DE EPILEPSIA

El conocimiento de los procesos básicos de la epilepsia se deriva de modelos animales. En algunas especies se han visto ataques que se generan de manera espontánea pero son esporádicos y se presentan en animales de experimentación.

Los ataques y la actividad eléctrica del cerebro se han estudiado por medio de modelos básicos de epilepsia. Las cuestiones que se han estudiado son: cómo se generan los potenciales eléctricos que se asocian a los ataques, la naturaleza de los sistemas neuronales que producen la epilepsia, porqué se inicia, se extiende o se detiene un ataque así como porqué ocurre, si existe o no alguna patología cerebral que lo pueda incrementar, si dicho ataque produce algún daño en el cerebro y los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos (Fisher, 1989).

1.2.1 Diferentes modelos de epilepsia

Existen los llamados modelos in vivo donde se utilizan animales de experimentación vivos en los que con estimulación eléctrica o química se reproducen crisis epilépticas, y los llamados

modelos in vitro en los que se utilizan partes del cerebro humano (Prince y Wong, 1981) o de animales y el cultivo de células nerviosas (Solís et al, 1997).

Existen modelos naturales, eléctricos y químicos. Los principales modelos naturales de epilepsia en cepas mutantes son el babuino *papio papio* que presenta crisis convulsivas reflejas por estimulación luminosa; el gerbo mongoliano (*meriones unguiculatus*) que puede presentar convulsiones por foto estimulación o por estrés y algunas cepas de ratones y ratas que muestran crisis convulsivas por estímulos sonoros (Solís et al, 1986). En el hombre como en el animal de experimentación, la estimulación eléctrica del tejido cerebral produce actividad convulsiva.

El kindling es uno de los llamados modelos eléctricos y es un fenómeno por el cual repetidas sacudidas de varias partes del cerebro resultan en un aumento de la excitabilidad eléctrica del cerebro (Fisher, 1989).

El kindling llegó a ser uno de los más populares modelos a largo plazo de cambios en la excitabilidad en el cerebro. El modelo de kindling es conceptualmente relacionado a modelos de potenciación a largo plazo, y a más focos en cambios epilépticos que aumentan respuestas eléctricas evocadas. El kindling usualmente se inicia con la estimulación eléctrica de la amígdala así como algunas otras regiones del cerebro anterior (Fisher, 1989). Para producir la estimulación bipolar en el modelo son implantados cables en la amígdala o en otra parte del cerebro. El animal se recupera de la cirugía y diariamente son aplicados una serie de estímulos eléctricos por medio de los electrodos usando parámetros como 0.2-1.0 mA y 60 Hz por 2-s. Después de algunos días de estimulación comienzan una serie de sacudidas para inducir descargas eléctricas, las cuales llegan a ser progresivamente mas complejas y prolongadas con cada estímulo del kindling (Fisher, 1989).

Si se continua por algunas semanas, los roedores muestran espontáneamente ataques epilépticos en la ausencia de sacudidas, la excitabilidad cerebral tiene este punto alcanzando un estado en el cual la actividad aferente normal puede disparar descargas epiléptiforme (Fisher, 1989).

En el caso de los modelos químicos los compuestos convulsivantes han sido una herramienta para entender como el cerebro genera los eventos eléctricos y conductuales de las crisis epilépticas.

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

Como mecanismo de acción esta el incremento en la transmisión glutamatérgica de algunas sustancias convulsivas como los agonistas del NMDA y el ácido kaínico, que al ser administrados por vía intraperitoneal o sistémica provocan crisis convulsivas.

1.3 MODELO DE ACIDO KAINICO

El ácido kaínico (AK) es un modelo químico de los llamados modelos in vivo que ha tenido gran importancia en el estudio de las funciones que tienen relación con la transmisión excitatoria de los amino ácidos. El ácido kaínico fue aislado del alga *Digenea simplex* la cual se utilizaba para erradicar la ascariasis en Japón después de la guerra (Sperk, 1994).

El ácido kaínico es un análogo estructural al glutamato que posee una potente acción neuroexcitatoria (Wuerthele et al, 1978).

Algunas de sus propiedades principales son las lesiones que el AK produce en alguna región cerebral tras su inyección local en el cerebro así como su acción convulsiva cuando se aplica sistémica o localmente en áreas límbicas del cerebro (Sperk, 1994).

Con el uso del ácido kaínico se producen lesiones en el hipocampo, la corteza piriforme y la amígdala (Wuerthele et al, 1978; Schwob et al, 1980), dichas lesiones tienen relación con la actividad epileptiforme producto del ácido kaínico y se puede evitar con el uso de fármacos antiepilepticos (Ben-Ari et al, 1979).

La característica más sobresaliente del ácido kaínico en la investigación de la epilepsia, es que induce un síndrome y un daño cerebral neuronal similar a la epilepsia del lóbulo temporal en los humanos (Ben-Ari et al, 1980; Nadler, 1981).

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

Como mecanismo de acción esta el incremento en la transmisión glutamatérgica de algunas sustancias convulsivas como los agonistas del NMDA y el ácido kaínico, que al ser administrados por vía intraperitoneal o sistémica provocan crisis convulsivas.

1.3 MODELO DE ACIDO KAINICO

El ácido kaínico (AK) es un modelo químico de los llamados modelos in vivo que ha tenido gran importancia en el estudio de las funciones que tienen relación con la transmisión excitatoria de los amino ácidos. El ácido kaínico fue aislado del alga *Digenea simplex* la cual se utilizaba para erradicar la ascariasis en Japón después de la guerra (Sperk, 1994).

El ácido kaínico es un análogo estructural al glutamato que posee una potente acción neuroexcitatoria (Wuerthele et al, 1978).

Algunas de sus propiedades principales son las lesiones que el AK produce en alguna región cerebral tras su inyección local en el cerebro así como su acción convulsiva cuando se aplica sistémica o localmente en áreas límbicas del cerebro (Sperk, 1994).

Con el uso del ácido kaínico se producen lesiones en el hipocampo, la corteza piriforme y la amígdala (Wuerthele et al, 1978; Schwob et al, 1980), dichas lesiones tienen relación con la actividad epileptiforme producto del ácido kaínico y se puede evitar con el uso de fármacos antiepilepticos (Ben-Ari et al, 1979).

La característica más sobresaliente del ácido kaínico en la investigación de la epilepsia, es que induce un síndrome y un daño cerebral neuronal similar a la epilepsia del lóbulo temporal en los humanos (Ben-Ari et al, 1980; Nadler, 1981).

1.3.1 Dosis y aplicación

En muchos estudios que se han hecho para producir ataques epilépticos la rata ha sido la más utilizada. (Sperk, 1994):

Nadler et al, en 1978 inyectaron ácido kaínico intraventricularmente en una dosis de 0.8 μg en 1 μl de solución salina en ratas. La inyección local intracerebral de ácido kaínico en dosis de 1-2 μg en algunas áreas del cerebro produce daño neuronal en el sistema límbico (Ben-Ari et al, 1979; 1980). Dosis similares (0.5-2 μg) son usadas para inducir ataques límbicos por una aplicación local en el hipocampo o en la amígdala (Ben-Ari et al, 1980; Jellestad y Grahnstedt, 1985). La inyección local de dosis mas bajas de ácido kaínico (10-40 ng) en distintos sitios del cerebro de la rata resulta en cambios en el comportamiento, incluyendo ataques límbicos después de la inyección en el hipocampo (French et al, 1982), en la corteza piriforme (Piredda y Gale, 1985), en la amígdala (Berger et al, 1989) y en la sustancia nigra (Maggio et al, 1990).

La aplicación intraventricular, resulta en una eliminación específica de células piramidales CA3 (Nadler et al, 1980).

La administración sistémica del ácido kaínico da como resultado cambios conductuales y neuropatológicos similares a los que ocurren con la inyección intracerebral de la toxina (Sperk, 1994). Dosis de 8-12 mg/kg aplicadas subcutáneamente, intraperitonealmente o por vía intravenosa, producen severos ataques en la rata (Ben-Ari et al, 1981; Lothman y Collins, 1981; Sloviter y Damiano, 1981).

El ácido kaínico atraviesa la barrera hematoencefálica débilmente, 1% de la inyección sistémica de este compuesto puede alcanzar sus receptores en el cerebro (Berger et al, 1986; Nadler et al, 1980).

La baja viabilidad del ácido kaínico puede atribuirse a diferentes respuestas de las distintas cepas de ratas, su sexo, su edad y peso. Por ejemplo las ratas de la cepa Wistar responden a dosis inferiores y con una latencia mas corta que las Long-Evans o la Sprague-Dawley (Golden et al, 1991). Además ratas viejas (12-25 meses) responden a dosis bajas de ácido kaínico aplicado subcutáneamente y presentan daño cerebral mas severo que las ratas mas jóvenes (5-6 meses de edad, 430g de peso corporal) con la misma dosis de ácido kaínico (Wozniak et al, 1991; Dawson y Wallace, 1992).

El peso de la rata es un factor importante para la respuesta al fármaco convulsivo, las ratas con pesos corporales de más de 370 g, son vulnerables a dosis bajas de 8 mg/kg de ácido kaínico, el cual es capaz de producir ataques epilépticos severos. De las ratas a las que se les induce epilepsia con ácido kaínico, solo el 10% llegan a morir y en general se obtiene un alto grado de sobrevivencia (Sperk, 1994).

1.3.2 Manifestaciones clínicas, eléctricas, histopatológicas y neuroquímicas después de la administración del ácido kaínico

La administración sistémica de una dosis apropiada de ácido kaínico produce varios signos motores incluyendo ataques convulsivos (Lothman y Collins, 1981). Estos se dividen en varias fases. La primera se presenta 5 minutos después de la inyección, el animal asume una postura catatónica con mirada fija. Esta conducta perdura alrededor de una hora, pero puede ser enmascarada por otros síntomas neurológicos tardíos.

Después de 15 a 30 minutos las ratas presentan movimientos masticatorios, mioclonias y giros bruscos de la cabeza, numerosas sacudidas de perro mojado que presentan una frecuencia de 7 a 8 por minuto. Con duración aproximada de 30 minutos a una hora, después se presentan los ataques generalizados. La siguiente fase da inicio al rededor de una hora después de la administración del ácido kaínico, esta caracterizada por la presencia de ataques motores individuales que se generalizan. De 90 a 120 minutos después aparecen severos ataques límbicos que involucran al cuerpo entero, con pérdida del control postural. Esta conducta es acompañada por fuerte salivación y producción de espuma que después se mezcla con sangre. Dependiendo de la vía de aplicación del ácido kaínico, los ataques motores límbicos pueden producir diferentes estados de severidad.

El número de sacudidas de perro mojado y la ocurrencia y severidad de los ataques dependen de la dosis de ácido kaínico (Sperk et al, 1985).

Dos o tres horas después de la administración del ácido kaínico los ataques comienzan a declinar y los animales terminan exhaustos. En algunos animales es posible observar agitación, giros sobre si mismos y saltos durante un periodo general de convulsiones después de la terminación del status epilepticus (Sperk, 1994).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La actividad electrográfica en ratas tratadas con ácido kaínico esta relacionada con cambios de comportamiento (Ben-Ari et al, 1979).

Ben-Ari et al en 1981 describieron 3 fases de cambios electroencefalográficos. Ellos sugieren que la actividad epileptiforme puede elevarse en la corteza entorinal e inmediatamente propagarse al sector CA3 del hipocampo y al complejo amigdalino. Estos cambios tempranos en la actividad electrográfica corresponden al desarrollo de sacudidas de perro mojado (Ben-Ari et al, 1981).

La actividad epileptiforme progresa a otras estructuras límbicas, incluyendo el complejo talámico medial, la región superior de CA1 y el corte medial frontal. Intensas y recurrentes descargas de ataques son registradas 70 minutos después de la inyección de ácido kaínico. después el primer ataque motor generalizado se puede ver (Lothman y Collins, 1981).

Durante el periodo de status epilepticus severo los ataques eléctricos se sincronizan en la corteza entorinal, amígdala e hipocampo, y se generalizan en otras áreas cerebrales no límbicas y coinciden con eventos motores. Después la terminación de los síntomas rítmicos motores progresivamente decrece pero pueden ser observados días después, restringidos a la amígdala (Lothman y Collins, 1981). Ocasionalmente la actividad de espigas se registra en la amígdala tres semanas después (Cavalheiro et al, 1982; Jellestad y Grahnstedt, 1985).

Algunas poblaciones neuronales presentan una mayor sensibilidad al ácido kaínico que otras (Ben-Ari et al, 1979).

Después de la aplicación de ácido kaínico hay una notable pérdida neuronal en hipocampo, amígdala, lóbulo piriforme, septum, tálamo medial, etc. (Ben-Ari, 1985).

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

1.3.3 Importancia del ácido kaínico como modelo de epilepsia del lóbulo temporal

Los modelos animales deben producir fácil y eficientemente (con bajo rango de mortandad, y alto porcentaje de animales con ataques recurrentes) las características anatómicas.

electrográficas y de comportamiento de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en humanos (Hellier et al, 1998).

Para considerar un modelo como representativo de la ELT en humanos debe cumplir con ciertas características:

- * el hipocampo, la amígdala y otras estructuras límbicas deben jugar un papel importante en la generación de la sintomatología.
- * deben producirse patrones de daño cerebral parecidos a los presentados en la ELT
- * deben producirse ataques espontáneos y repetidos en el lóbulo temporal.
- * debe ser relativamente resistente a los antiepilépticos como el caso de la ELT en humanos (Ben-Ari, 1985).

En general hay dos tipos de tratamientos por medio de los cuales es posible generar en modelos animales la ELT humana:

- * estimulación eléctrica en las estructuras límbicas.
- * inyección de químicos neurotóxicos. Ambos métodos son artificiales y pueden tener efectos colaterales. La estimulación eléctrica causa una activación de manera sincrónica e intensa de las neuronas y puede traer consigo efectos secundarios (lesiones), del mismo modo se presentan efectos neurotóxicos con tratamientos químicos (Hellier, 1998).

Es interesante que el uso del ácido kaínico, causa actividad epiléptica persistente y espontánea, así como un patrón de daño cerebral. El ácido kaínico, por razones desconocidas, tiene un efecto tóxico prominente especialmente en el hipocampo cuando es inyectado sistémicamente, también suele presentarse daño neuronal en regiones alejadas del hipocampo (Ben-Ari 1979; González-Maciel et al, 2000). Las lesiones en el hipocampo puede considerarse que representan un patrón de daño celular límbico que puede ocurrir cuando se presenta un status epilepticus clínico (Nadler, 1978; González-Maciel et al, 2000).

1.4 FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

En los últimos veinte años ha habido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias. Estos avances se han dado en la farmacoterapia, incorporando una serie de nuevos fármacos antiepilépticos (FAE).

electrográficas y de comportamiento de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en humanos (Hellier et al, 1998).

Para considerar un modelo como representativo de la ELT en humanos debe cumplir con ciertas características:

- * el hipocampo, la amígdala y otras estructuras límbicas deben jugar un papel importante en la generación de la sintomatología.
- * deben producirse patrones de daño cerebral parecidos a los presentados en la ELT
- * deben producirse ataques espontáneos y repetidos en el lóbulo temporal.
- * debe ser relativamente resistente a los antiepilepticos como el caso de la ELT en humanos (Ben-Ari, 1985).

En general hay dos tipos de tratamientos por medio de los cuales es posible generar en modelos animales la ELT humana:

- * estimulación eléctrica en las estructuras límbicas.
- * inyección de químicos neurotóxicos. Ambos métodos son artificiales y pueden tener efectos colaterales. La estimulación eléctrica causa una activación de manera sincrónica e intensa de las neuronas y puede traer consigo efectos secundarios (lesiones), del mismo modo se presentan efectos neurotóxicos con tratamientos químicos (Hellier, 1998).

Es interesante que el uso del ácido kaínico, causa actividad epiléptica persistente y espontánea, así como un patrón de daño cerebral. El ácido kaínico, por razones desconocidas, tiene un efecto tóxico prominente especialmente en el hipocampo cuando es inyectado sistémicamente, también suele presentarse daño neuronal en regiones alejadas del hipocampo (Ben-Ari 1979; González-Maciel et al, 2000). Las lesiones en el hipocampo puede considerarse que representan un patrón de daño celular límbico que puede ocurrir cuando se presenta un status epilepticus clínico (Nadler, 1978; González-Maciel et al, 2000).

1.4 FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

En los últimos veinte años ha habido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias. Estos avances se han dado en la farmacoterapia, incorporando una serie de nuevos fármacos antiepilepticos (FAE).

Estos fármacos son más eficaces, con menos efectos adversos y su mecanismo de acción esta mejor entendido, existen otros más que están en investigación con buenos resultados. En el siglo XIX se inicio el tratamiento contra la epilepsia introduciendo los bromuros, esto lo hizo Sir Charles Locock, en 1912 se inicio el uso del fenobarbital como un anestésico y Hauptmann (citados por Viteri, 1998) indico que este era útil para el tratamiento de la epilepsia. A este se le consideró el único antiepiléptico por veinticinco años, hasta que apareció la fenitoina (PHT), y a esta le han seguido un sin número de fármacos, con la intención de llegar al fármaco ideal. Si bien hay que aceptar que el antiepiléptico ideal todavía no existe, si es posible definir las características deseables de los nuevos FAE (Viteri, 1998). La tabla 1, tomada de Mattson, 1994 resume las propiedades deseables de los FAE.

Tabla 1. Propiedades deseables de los nuevos fármacos antiepilépticos

Criterios de selección	Propiedades deseables
Eficacia	Selectividad para el tipo de crisis Efecto aditivo o sinérgico con otros FAE Eficacia mantenida Nuevos mecanismos de acción
Efectos adversos	Mayor índice terapéutico Ausencia de efectos adversos importantes o crónicos Los efectos agudos, si lo poseen, deben ser leves o transitorios Ausencia de potencial teratógeno
Farmacéuticas	Múltiples dosificaciones Múltiples vías de administración
Farmacocinéticas	Perfil simple No unión a proteínas Que no se metabolice Que no induzca enzimas hepáticas Que no inhiba el metabolismo de otros fármacos Que no tengan interacciones con otros FAE u otros fármacos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Antiepiléptico quiere decir que previene el desarrollo de la epilepsia, mientras que anticonvulsivante se limita a controlar la actividad paroxística que da lugar a la crisis epiléptica. En actualidad no se ha demostrado que los fármacos disponibles tengan verdaderos efectos antiepilépticos. A pesar de ello, el término antiepiléptico es el que se ha popularizado y se usa como sinónimo de anticonvulsivante (Viteri, 1998).

1.4.1 Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos

Los FAE pueden ser clasificados en inhibidores de la excitación, reforzadores de la inhibición o modificadores de la excitabilidad celular, de forma directa o indirecta, alterando la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje que median la producción y ritmicidad de la descarga celular. Como posibles vías para la inhibición de la excitación se ha investigado el bloqueo de los sistemas receptores de aminoácidos excitadores y la inhibición de la liberación del aminoácido excitador glutamato. Se ha intentado la potenciación de la inhibición aumentando la actividad del receptor tipo A (ionóforo del cloro) del ácido γ -aminobutírico (GABA) y aumentando la disponibilidad sináptica del GABA, facilitando su liberación o bloqueando su catabolismo o recaptación. Los canales iónicos sobre los que es posible actuar incluyen los canales del Na^+ dependientes del voltaje, que median el ascenso de los potenciales de acción, y los canales del K^+ que regulan la repolarización de la membrana subumbral de las neuronas. En el tratamiento de las ausencias tienen mucho interés los fármacos dirigidos a canales del Ca^{++} dependientes del voltaje, de bajo umbral (tipoT), que median la descarga talámica en salvas. Una alternativa posible en el tratamiento de las ausencias es el bloqueo de la inhibición mediada por los receptores GABA_B , que se cree inactiva los canales del Ca^{++} tipo T, permitiendo la descarga talámica (Rogawski, y Porter, 1990).

Los antiepilépticos pueden ser clasificados en por lo menos cuatro clases en base a sus mecanismos de acción: capacidad de bloquear la descarga repetitiva mantenida de alta frecuencia a través de la intensificación de la inactivación de los canales del Na^+ , aumentar la inhibición GABA_A érgica y bloquear la descarga repetitiva controlada por marcapasos lentos por la interrupción de las corrientes T de Ca^{++} (Viteri, 1998).

El papel fundamental de los FAE clásicos está en la inhibición del canal de Na^+ dependiente de voltaje. El fenobarbital (PB) también es capaz de aumentar el tono gabérgico por ser un agonista de los receptores GABA_A , y con dosis elevadas, de inhibir los canales L y N de Ca^{++} , y mostrar un efecto antagónico con los receptores glutamatérgicos tipo AMPA y kainato. La fenitoína (PHT) y la carbamazepina (CBZ) tienen un mecanismo de acción más selectivo, e inhiben exclusivamente el canal de Na^+ . El valproato (VPA) inhibe los canales de Na^+ y de Ca^{++} dependientes de voltaje y potencia el tono gabaérgico mediante el aumento de la síntesis de GABA (Herranz, 2004).

Dos de los nuevos FAE la vigabatrina (VGB) y la tiagabina (TGB), son fármacos gabaérgicos puros, ya que aumentan la cantidad de GABA en la sinapsis, e inhiben a la enzima catabolizadora del GABA, la GABA transaminasa, en el caso de la VGB, o reducen y bloquean la recaptación de GABA en las sinapsis, en el caso de la TGB.

La lamotrigina (LTG) inhibe el canal de Na^+ dependiente de voltaje, pero también reduce la liberación de glutamato e inhibe los canales L y N de Ca^{++} . El felbamato (FBM) y el topiramato (TPM), además de inhibir los canales de Na^+ y de Ca^{++} dependientes de voltaje, son fármacos gabérgicos y glutamatérgicos, aunque a distinto nivel, puesto que el FBM es antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA y el TPM de los receptores noNMDA, concretamente de los receptores AMPA y kainato. La gabapentina (GBP) inhibe el canal de Na^+ , aunque actúa también en los canales de Ca^{++} de tipo L y N y sobre las corrientes catiónicas I_h activadas por hiperpolarización. La oxcarbacepina (OXC) dispone del mismo mecanismo de acción que la CBZ, en el canal de Na^+ , aunque se le relaciona también con los canales de K^+ para justificar su eficacia en algunos pacientes en los que fracasa la CBZ. Por último el levetiracetam (LEV) parece inhibir los canales de Ca^{++} tipo L y bloquear los efectos inhibidores de algunos antagonistas de Cl^- asociados a receptores GABA y glicina, así como inhibir la repolarización tardía de la membrana neuronal dependiente de K^+ .

Desde el punto de vista farmacocinético, la intención de los nuevos FAE es acercarse lo mas posible al fármaco ideal, y los que mas se aproximan son LEV, VGB y GBP en ese orden (Herranz, 2004).

1.4.2 Vigabatrina

El ácido 4-amino-5-hexenoico gamma-vinil-GABA, es un fármaco que aumenta la inhibición GABAérgica. Es un análogo estructural del GABA que actúa inhibiendo de manera irreversible la GABA transaminasa (GABA-T).

Atraviesa fácilmente la barrera hématoencefálica y aumenta los niveles de GABA cerebral y del líquido cefalorraquídeo. Solo el isómero S(+) tiene propiedades anticonvulsivantes.

La absorción es rápida y casi completa, alcanzando la máxima concentración en sangre (T_{max}) entre 2 y 4 horas. Es fácilmente soluble en agua, su volumen de distribución (V_d) es grande. La eliminación es principalmente renal. Un 60-70% se elimina sin modificación por orina, con una vida media de eliminación (T_{1/2}) de 4 a 5 horas. La excreción es mas lenta en pacientes ancianos con función renal disminuida ya que el V_d se reduce en 30-50% y la T_{1/2} se duplica. No hay relación clínica entre concentración plasmática y eficacia clínica ni interacciones relevantes con otros fármacos. La vigabatrina (VGB) no se liga a proteínas y no induce enzimas hepáticas.

En el momento actual la VGB esta indicada como tratamiento añadido en epilepsias parciales del adulto y del niño que no se controlan satisfactoriamente con otros antiepilépticos y en el síndrome de West. Se han realizado y están en marcha diversos estudios para valorar su eficacia en monoterapia, mostrándose al menos tan eficaz como la carbamacepina (CBZ) en pacientes de nuevo diagnostico (Viteri, 1998).

1.4.3 Mecanismo de acción

La VGB (ácido 4-amino-5-hexenoico, gamma-vinilGABA) es un análogo al ácido γ -aminobutírico (GABA) con un apéndice vinil, que posee una capacidad de inhibición irreversible de la GABA transaminasa (GABA-T) encargada de catabolizar el GABA (Jung, 1995).

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico por la acción de la decarboxilasa del ácido glutámico, para acabar siendo metabolizado por una enzima dependiente de la piridoxina del grupo de la coenzima fosfato-piridoxal, la anteriormente mencionada GABA-T.

Las neuronas utilizan el GABA como neurotransmisor inhibitorio, y se acepta que un importante número de procesos neurológicos tienen una relación con las disfunciones del sistema gabaérgico, entre los que cabe destacar la epilepsia.

La VGB establece su mecanismo de acción inhibiendo de forma irreversible la GABA-T, que cataboliza el GABA y, en consecuencia, se da un incremento en el nivel de este neurotransmisor inhibitorio en el SNC, con lo que se origina un bloqueo de la actividad paroxística, como se ha podido demostrar en diversos modelos experimentales de epilepsia. No provoca alteración de otros sistemas de neurotransmisión (Jung y Palfreyman, 1995).

Mientras la VGB desarrolla su función no se puede llevar a cabo el catabolismo del GABA, lo que se define como consecuencia de su característica de acción irreversible. Por lo tanto, solo cuando este fármaco deja de estar presente, la GABA-T que se seguirá formando podrá realizar el paso metabólico del GABA antes referido (Casas-Fernández, 2000).

1.4.4 Farmacocinética

1.4.4.1 Absorción

Tiene un elevado grado de absorción tras la administración oral, sin verse afectado por la ingesta de alimentación, ni cuando se administra simultáneamente con otros fármacos.

El nivel plasmático estable se alcanza entre el segundo y tercer día desde el inicio del tratamiento, siendo la vida media de 5 a 7 horas, si bien su efecto se prolonga hasta que se sintetiza más GABA-T. La asociación con otros FAE con efecto de inducción enzimática provoca una disminución de la vida media, aunque de forma muy discreta, pues se sitúa entre 4 a 6 horas y, por lo tanto, sin que repercuta en la eficacia del fármaco (Herranz, 1996).

La determinación del nivel plasmático tiene poco interés, ya que su mecanismo de acción mediante la inhibición de forma irreversible de la GABA-T perpetúa su acción, esto no se relaciona con la cantidad de fármaco existente, aun cuando halla desaparecido completamente, pues debe sintetizarse nueva GABA-T y para ello es necesaria una fase de anabolismo proteico que requiere un determinado período (Casas-Fernández, 2000).

LA VGB tiene una concentración máxima entre la primera y segunda hora después de su administración y posee una comprobada cinética lineal (Jung y Palfreyman, 1995).

1.4.4.2 Distribución

La VGB se distribuye de manera amplia entre los diferentes órganos y tejidos, debido a que es altamente hidrosoluble; no se fija a proteínas, ni esta influenciada por la fijación a proteínas de otros fármacos, que se administren simultáneamente, de ahí que posea un grado mínimo de interacción farmacológica (Ben-Menachen, 1995).

1.4.4.3 Metabolización

La mayor parte de la VGB se excreta por vía renal, se metaboliza menos del 10% de la dosis administrada y se han detectado únicamente dos metabolitos inactivos en la orina (Herranz, 1996; Ben-Menachen, 1995).

Se ha referido la reducción de la vida media si se asocia a antiepilépticos con efecto de inducción enzimática (PB, PHT, PRM y CBZ) (Casas-Fernández, 2000).

1.4.4.4 Eliminación

Se lleva a cabo como sustancia inalterada por la orina, en una elevada proporción (90%) y el resto (10%) posee metabolización hepática, por lo que al asociarse a fármacos con capacidad de inducción enzimática se incentiva esta vía y se provoca un descenso de la vida media. La eliminación se ve alterada en las personas con descensos significativos de la aclaración de creatinina, motivo por el cual la dosis debe ajustarse a la baja en caso de coexistir insuficiencia renal (Herranz et al, 1995; Ben-Menachen, 1995).

1.4.5 Farmacodinamia

1.4.5.1 Indicación terapéutica

La VGB es eficaz en las crisis epilépticas parciales (Arroyo et al, 1999; Armijo, 1997).

Al ser comparada la eficacia de la VGB con la LTG en la epilepsia infantil refractaria, se ha apreciado que es similar en ambas, si se considera su capacidad para disminuir la frecuencia de crisis por debajo del 50% respecto a la situación inicial, pero es mayor en la VGB cuando se tiene en cuenta el número de casos en los que se obtiene un control completo de crisis. Al diferenciar el tipo de epilepsia, se detecta que la VGB es más eficaz en las epilepsias de tipo parcial. Pero si hay que destacar un tipo de crisis en el que la VGB se muestra particularmente útil es en los espasmos infantiles (Casas- Fernández, 2000).

Debe considerarse por otra parte, que en las epilepsias mioclónicas se puede incrementar la frecuencia de las crisis, circunstancia que también se detecta en la epilepsia de ausencias y que en estos casos, ha llevado a considerar mayor el riesgo que el beneficio, por lo que no se recomienda su empleo. Sin embargo, en los síndromes como el síndrome de Lennox-Gastaut, se muestra eficaz en terapia añadida, donde se obtiene reducción de prácticamente todos los tipos de crisis (Herranz, 1996).

1.4.5.2 Dosis

La dosis de VGB en adultos inicia con 2g/día oralmente la cual puede ser incrementada o decrementada por 0.5-1g/día de acuerdo a la respuesta clínica. El máximo efecto se ve en los 4g/día. En niños la dosis inicial es de 40mg/kg/día la cual puede ser incrementada a 80-100mg/kg/día de acuerdo a la respuesta clínica. En espasmos infantiles la dosis es de 100mg/kg/día o puede ser mas alta si así se requiere (Sharma et al, 1996).

Los incrementos deben hacerse con mayor cuidado en los pacientes con afectación del nivel cognitivo y muy especialmente si tienen antecedentes de afectación psíquica, con trastornos de las áreas de conducta y comportamiento, por el riesgo de provocar una reacción de carácter psicótico, aunque en estos casos el descenso de la dosis o la retirada del fármaco si es necesario, soluciona el problema. La misma precaución existe al retirar la VGB, ya que la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

deprivación brusca puede originar estas mismas anomalías, con mayor frecuencia igualmente en el grupo de pacientes con la enfermedad de base comentada, o una brusca descompensación de crisis (Herranz, 1996; Arroyo, 1999).

1.4.5.3 Efectos adversos

Consisten especialmente en somnolencia, mareos, apatía, irritabilidad e hiperactividad, que suelen aparecer en porcentajes que varían alrededor del 10% de los pacientes, son poco frecuentes una vez superado el primer trimestre desde el inicio de su administración. Un mayor porcentaje alcanza aumento de peso, generado por el incremento del apetito, que suele manifestarse en una tercera parte de los pacientes (Herranz et al, 1995, Herranz, 1996).

Se ha identificado a la VGB con el riesgo de producir alteraciones en el comportamiento, lo que se traduce en cuadros de carácter psicótico. La justificación de este efecto adverso se encuentra en el efecto gabérgico, facilitador de la estimulación dopaminérgica, la cual sería la vía responsable del fenómeno psicótico. (Herranz et al, 1995, Herranz, 1996).

Desde el nacimiento de la VGB se ha conocido su efecto neurotóxico en algunas especies de animales de experimentación consistiendo en edema intramielínico y en la génesis de vacuolizaciones en SNC (Herranz, 1996; Argumosa et al, 1999). En el ser humano no ha podido demostrarse y no se han hallado alteraciones en las exploraciones por imagen ni en las neurofisiológicas, es negativa la investigación anatomopatológica, tanto en exámenes de biopsia como de necropsia de pacientes sometidos a la acción del fármaco (Agosti, 1990).

A partir de 1997 se informa de la existencia de un efecto adverso ignorado hasta ese momento y después de un empleo del fármaco ampliamente extendido en todo el mundo: la reducción concéntrica del campo visual (Eke et al, 1997).

Finalmente, parece que puede aceptarse que estas alteraciones aparecerían como consecuencia de un acúmulo de GABA en las sinapsis, que rompería el equilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores (Casas- Fernández., 2000).

Krauss et al 1998, consideran que la VGB provoca una disfunción del sistema de conos de la retina. Roubertie et al 1998, reportan una posibilidad interesante, enfocando el proceso como una consecuencia metabólica de la inhibición general de la VGB sobre las transaminasas, no exclusivamente la GABA-T. Se considera que la inhibición del sistema alanino-

aminotransferasa, que es el defecto primario de una rara enfermedad metabólica hereditaria, la atrofia girata de la coroides y retina, en donde el déficit visual se pone en evidencia entre los 10 y 20 años de edad, al producirse una hiperornitinemia y el consiguiente acúmulo en la retina, fundamentalmente en las regiones periféricas (Roubertie, 1998).

Se han realizado consideraciones sobre la corresponsabilidad que la propia epilepsia refractaria puede desempeñar en la génesis del problema visual (Wilson y Brodie, 1997; Harding, 1998), junto al efecto farmacológico, incluso mediante la búsqueda de una mayor relación con algún tipo de crisis, exactamente las parciales (Leach et al, 1998) y especialmente las complejas (Harding, 1998).

Existe un convencimiento mayoritario sobre la relación entre la modificación del sistema gabérgico, consecuente al empleo de la VGB, y la alteración visual comentada, que va desde el mencionado acumulo de GABA a la existencia de un efecto tóxico sobre los receptores-C de GABA, cuya localización es predominantemente retiniana (Kramer et al, 1998).

1.5 CICLO VIGILIA-SUEÑO

El ser humano durante toda su vida mantiene una alternancia rítmica entre dos estados, la vigilia y el sueño. La oscilación entre estos dos estados sigue un ritmo circadiano (duración aproximada de 24 horas) (Gil-Marqués, 1998). Uno de los relojes biológicos, es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Que no es responsable en si mismo del ritmo vigilia-sueño, pero si forma parte de las redes neuronales implicadas en el proceso (Velayos-Jorge et al, 2003).

De acuerdo con parámetros fisiológicos, se definen dos estados del sueño: el sueño No MOR o sueño lento y el sueño MOR o sueño paradójico. Estos son tan diferentes entre si como ellos de la vigilia, se alternan durante la noche con un ritmo ultradiano (menor de 24 horas). Existen, tres estados básicos conductuales del organismo animal: vigilia, sueño No MOR y sueño MOR, sometidos a dos ciclos biológicos (Mahowald y Schenck, 1994).

El sueño puede definirse como una conducta que se caracteriza por: - posturas estereotipadas de descanso, variando en cada especie animal, - ausencia o disminución de movimientos corporales voluntarios, - poca respuesta a los estímulos externos de baja intensidad que en vigilia pueden percibirse normalmente, - duración limitada y reversibilidad del estado, lo que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aminotransferasa, que es el defecto primario de una rara enfermedad metabólica hereditaria, la atrofia girata de la coroides y retina, en donde el déficit visual se pone en evidencia entre los 10 y 20 años de edad, al producirse una hiperornitinemia y el consiguiente acúmulo en la retina, fundamentalmente en las regiones periféricas (Roubertie, 1998).

Se han realizado consideraciones sobre la corresponsabilidad que la propia epilepsia refractaria puede desempeñar en la génesis del problema visual (Wilson y Brodie, 1997; Harding, 1998), junto al efecto farmacológico, incluso mediante la búsqueda de una mayor relación con algún tipo de crisis, exactamente las parciales (Leach et al, 1998) y especialmente las complejas (Harding, 1998).

Existe un convencimiento mayoritario sobre la relación entre la modificación del sistema gabérgico, consecuente al empleo de la VGB, y la alteración visual comentada, que va desde el mencionado acúmulo de GABA a la existencia de un efecto tóxico sobre los receptores-C de GABA, cuya localización es predominantemente retiniana (Kramer et al, 1998).

1.5 CICLO VIGILIA-SUEÑO

El ser humano durante toda su vida mantiene una alternancia rítmica entre dos estados, la vigilia y el sueño. La oscilación entre estos dos estados sigue un ritmo circadiano (duración aproximada de 24 horas) (Gil-Marqués, 1998). Uno de los relojes biológicos, es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Que no es responsable en si mismo del ritmo vigilia-sueño, pero si forma parte de las redes neuronales implicadas en el proceso (Velayos-Jorge et al, 2003).

De acuerdo con parámetros fisiológicos, se definen dos estados del sueño: el sueño No MOR o sueño lento y el sueño MOR o sueño paradójico. Estos son tan diferentes entre si como ellos de la vigilia, se alternan durante la noche con un ritmo ultradiano (menor de 24 horas). Existen, tres estados básicos conductuales del organismo animal: vigilia, sueño No MOR y sueño MOR, sometidos a dos ciclos biológicos (Mahowald y Schenck, 1994).

El sueño puede definirse como una conducta que se caracteriza por: - posturas estereotipadas de descanso, variando en cada especie animal, - ausencia o disminución de movimientos corporales voluntarios, - poca respuesta a los estímulos externos de baja intensidad que en vigilia pueden percibirse normalmente, - duración limitada y reversibilidad del estado, lo que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

le distingue del coma (Gil-Marqués, 1998). Pese a la aparente falta de respuesta conductual, el sueño es un proceso activo durante el cual tienen lugar procesos conductuales y fisiológicos junto a una compleja actividad cerebral (Jones, 1994). El sueño definido por parámetros electrofisiológicos es una característica de los vertebrados homeotermos (aves y mamíferos); estos presentan las dos fases de sueño conductual y electrofisiológicamente diferentes entre sí y mantienen una estrecha relación entre la actividad electrofisiológica y la conducta durante el sueño (Zepelin, 1994).

La presión que ejerce el medio ambiente sobre los individuos condiciona su conducta de sueño. Cada organismo, para sobrevivir, se ve obligado a adaptar su forma de dormir a las circunstancias que le sean más favorables (Gil-Marqués, 1998).

Las fases NoMOR y MOR alternan cíclicamente durante el sueño. Los adultos humanos suelen empezar el sueño progresando de la fase 1 a la fase 4 del sueño NoMOR. 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 3 o 2 y después inicia la primera fase MOR de la noche, que dura de 5 a 10 minutos. En los seres humanos la longitud del ciclo desde el inicio del sueño NoMOR hasta el final de la primera fase MOR es de unos 90 a 110 minutos. El ciclo de sueño NoMOR y MOR se repite normalmente de cuatro a seis veces por noche. En ciclos sucesivos decrece la duración de las fases 3 y 4 NoMOR, mientras que se incrementa la duración de las fases MOR.

En adultos jóvenes la mayor parte del tiempo de sueño (50 a 60%) se invierte en la fase 2 NoMOR, las fases MOR constituyen entre el 20 y el 25% de tiempo total de sueño, las fases 3 y 4 aproximadamente el 15 a 20%, y la fase 1 NoMOR aproximadamente el 5% (Kandel, 2001).

En los seres humanos el sueño diario declina rápidamente desde un máximo de 17 a 18 horas al nacer a 10-12 horas a los 4 años de edad y después de forma más gradual a una duración bastante estable de 7-8.5 horas a los 20 años de edad. En el recién nacido, las fases MOR constituyen aproximadamente el 50% del sueño, pero estas fases MOR son diferentes a las del adulto. La proporción de la fase de sueño MOR disminuye rápidamente hasta los 4 años de edad aproximadamente, cuando se estabiliza cerca del nivel de los adultos jóvenes (20 a 25%). A medida que aumenta la edad, el sueño MOR disminuye gradualmente al 15-20% (Kandel, 2001).

1.5.1 Vigilia

1.5.1.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos

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 cardíaca, la presión sanguínea, y la frecuencia respiratoria. La vigilia se caracteriza por desincronización de la actividad eléctrica cerebral. Los ritmos electroencefalográficos (EEG) que se observan son rápidos, mas de 14 ciclos por segundo y su voltaje es muy bajo. Dicho tipo de ritmos rápidos se denominan beta. En el caso de hallarse el sujeto en reposo con los ojos cerrados aparecen ritmos llamados alfa a 8 y 12 Hz (Alcaraz, 2000).

1.5.1.2 Centros reguladores de la vigilia

La actividad en la vigilia parece depender del sistema noradrenérgico, las neuronas de este sistema están en la protuberancia, en el locus coeruleus, este mantiene la vigilancia. Las vías ascendentes que van desde las células monoaminérgicas del tronco encefálico y el hipotálamo hasta la corteza cerebral y el tálamo alimentan el estado de alerta y la vigilia. A la formación reticular envían colaterales las fibras nerviosas que provienen de los receptores sensoriales (Fibras sensoriales aferentes específicas). La misma estructura y organización de la formación reticular determina que sea puesta en actividad por los impulsos nerviosos generados en los receptores y que esa actividad se transmita amplificada a la corteza cerebral, en virtud de que las fibras noradrenérgicas del tallo cerebral se ramifican de una manera muy extensa en las regiones corticales del cerebro. Magoun y Rhines demostraron que la estimulación eléctrica de la formación reticular produce una activación cortical que, conductualmente, se manifiesta con un despertamiento, lo que indica que esta estructura es la responsable del mantenimiento de la vigilia (Alcaraz, 2000).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1.5.1.3 Importancia de la vigilia

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

1.5.2 Sueño NoMOR

1.5.2.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos

El sueño NoMOR está caracterizado por presentar una postura estereotipada (recostada, en el humano), movimientos mínimos, ojos cerrados con movimientos lentos, una respuesta reducida, pero no ausente, a los estímulos endógenos y exógenos (Roth y Roehrs, 2000; Nicolau et al, 2000) y durante el sueño No MOR, particularmente en el sueño de ondas lentas, se reduce la actividad fisiológica; el rango metabólico, la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la frecuencia respiratoria (Orem, 1981; citado por Zee y Turek, 1999). Los mecanismos termorreguladores se mantienen activos (Nicolau et al, 2000).

El sueño NoMOR se divide en 4 fases: La fase 1 aparece fundamentalmente durante la transición de la vigilia al sueño, o después de movimientos corporales durante el sueño. Esta relacionada con una disminución, bloqueo o ruptura del alfa y la aparición de ondas rápidas mezcladas con actividad theta. Suele aparecer una actividad beta bien organizada en regiones centrales y se pueden presentar ondas de 4 a 8 Hz en regiones frontales o temporales, generalmente asimétricas.

Las características principales de la fase 1 son: 1) El EEG de bajo voltaje, con frecuencias entremezcladas, en donde predomina una actividad con frecuencia de 2 a 7 Hz. 2) Están ausentes los complejos K y los husos de sueño. 3) Al final de la fase pueden aparecer ondas agudas en el vértex que pueden alcanzar 200 microvoltios de amplitud. 4) La extensión del registro caracterizado por actividad alfa mezclada con actividad de bajo voltaje debe ser

inferior al 50%. 5) Los niveles de EMG tónico deben ser más bajos que durante la vigilia relajada y 6) Presencia de movimientos oculares lentos.

En la fase 2 aparecen los husos de sueño o actividad sigma de 14 Hz, se agregan las puntas del vértex que con frecuencia ocurren con los husos de sueño conformando el denominado complejo K, que esta constituido por una onda lenta de alto voltaje, polimorfa con alguna punta intercalada.

Las características mas importantes de la fase 2 son: 1) Presencia de husos del sueño, ondas del vértex y complejos K, así como una escasa cantidad de ondas lentas, 2) Si hay menos de tres minutos de registro que cumplen los requisitos de la fase 1 pero con husos de sueño y/o complejos K entre ellos, esas épocas se clasifican como fase 2, si no existen movimientos propios de una reacción de despertar, o un incremento pronunciado en el tono muscular durante el intervalo, 3) Si el intervalo sin husos o complejos K dura tres minutos o mas se califica como fase 1, aunque no se hayan presentado movimientos propios del despertar, si aparecieran estos movimientos, la porción de registro anterior a ellos debe cuantificarse como fase 2, la parte posterior del registro debe considerarse fase 1 hasta que tenga lugar el próximo huso de sueño o complejo K, 4) Ausencia de movimientos oculares rápidos.

La fase 3 es la primera del sueño profundo. La actividad delta (de 1-2 Hz y mayor a los 75 microvolts) ocupa del 20 al 50% de la época. Hay una disminución de la frecuencia de husos, ondas del vértex y los complejos K.

La fase 4 corresponde al sueño profundo intenso. La actividad delta es casi constante predominando en las regiones anteriores. Si aún hay husos, son mas lentos y solo llegan a frecuencias de 9 a 10 Hz. En esta etapa, desde el punto de vista electroencefalográfico, en mas del 50% de la época deben aparecer ondas de 2 Hz o mas lentas, con amplitudes superiores a los 75 microvoltios (Alvarado, 1997).

1.5.2.2 Centros reguladores del sueño NoMOR

El sueño se debe a un mecanismo cerebral activo controlado por un conjunto de núcleos, los núcleos del rafe, que se encuentran en la parte media del tallo cerebral y que parecen estar relacionados con el dormir, pues su destrucción produce insomnio y su activación, sea por

corriente eléctrica o por la vía de la serotonina, el neurotransmisor que predomina en ellos, da lugar a estados de sueño (Alcaraz, 2000).

El sueño NoMOR está caracterizado 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 un resultado de la acción de neuronas inhibitorias GABAérgicas en el núcleo reticular talámico (Kandel, 2001).

1.5.2.3 Importancia del sueño NoMOR

Durante esta fase se lleva a cabo la secreción de la hormona del crecimiento, la cual participa en el metabolismo de proteínas y carbohidratos (Arankowsky, 1997).

Durante el sueño de ondas lentas se observa una disminución en los procesos metabólicos del organismo, esto ha llevado a postular que una de sus posibles funciones es la de disminuir el gasto de energía, particularmente aquel empleado en el mantenimiento de la temperatura corporal y cerebral, las cuales descienden durante el sueño lento en comparación a la vigilia (Berger, 1995).

Durante el sueño NoMOR hay un aumento en la secreción de hormonas de maduración sexual, se sabe también que el sueño de ondas lentas juega un papel importante en el aumento de los moduladores del sistema inmune (Van Coevorden, 1991; citado por Zee y Turek, 1999).

1.5.3 Sueño MOR

1.5.3.1 Patrones conductuales y electroencefalográficos

Se producen series de movimientos oculares rápidos. Esta fase ha recibido un sin número de denominaciones: sueño MOR, sueño paradójico, rombencefálico, desincronizado, sueño con ensoñaciones, sueño de ondas rápidas, etc. Durante esta fase se presentan en mayor

proporción las ensoñaciones generalmente de tipo complejo y muy vividas. Se modifica la presión arterial y ocurren fenómenos vegetativos irregulares y ocasionalmente alteraciones coronarias y respiratorias (Alvarado, 1997). Se producen regularmente erecciones del pene en el varón y las mujeres presentan intumescencia del clítoris. En ambos sexos las pupilas se constriñen intensamente, lo que refleja el elevado cociente entre la estimulación parasimpática y simpática de la pupila. Los mecanismos homeostáticos están atenuados: la respiración muestra una respuesta relativamente débil a las variaciones del CO₂ sanguíneo, y las respuestas al calor y al frío se ven disminuidas de manera notable (Kandel, 2001).

Las principales características electroencefalográficas, de esta fase son: 1) actividad EEG de bajo voltaje y se aprecian ritmos rápidos de 2-6 Hz aplanados, con frecuencias entremezcladas, con ausencia de complejos K y de husos de sueño. En el vértex se producen con frecuencia ondas en forma de dientes de sierra de 2-8 Hz que coinciden con ráfagas de movimientos oculares (Alvarado, 1997).

1.5.3.2 Centros reguladores del sueño MOR

Durante la etapa de MOR tiene lugar una inhibición que proviene de la puesta en actividad de los núcleos mediales de la formación reticular. A nivel del puente de Varolio hay un núcleo: el campo tegmental gigante celular que presenta en mayor medida en dicha inhibición.

El sistema noradrenérgico interviene en las actividades generalizadas de la etapa MOR. Morris, señaló que la activación del sueño MOR es mediada por mecanismos idénticos a los responsables de la activación que aparece en la vigilia frente a los estímulos novedosos, los cuales dan lugar al reflejo de orientación. (Alcaraz, 2000).

Muchas células colinérgicas y células adyacentes tienen su máxima actividad durante la vigilia y el sueño MOR. Otra maquinaria neuronal importante para el sueño MOR reside en el núcleo reticular pontino intermedio superior, que se extiende desde la parte rostral de la protuberancia al mesencéfalo caudal, muchas de las neuronas de este núcleo son cruciales para el sueño MOR y reciben aferencias de células colinérgicas situadas dorsal y lateralmente al mismo (Kandel, 2001).

1.5.3.3 Importancia del sueño MOR

El sueño MOR es un mecanismo regulado que tiene la finalidad de producir calentamiento del Sistema Nervioso Central. La ventaja que se supone tendría dicho calentamiento es que permitiría a los animales endodermos despertar rápidamente en respuesta a estímulos relevantes del medio, sin depender de otras fuentes externas de calor (Wehr, 1992).

Tanto durante la vida fetal como neonatal de los seres humanos y otras especies de mamíferos existe una alta proporción de sueño MOR, en comparación con la del adulto. Ya que durante esta fase de sueño existe una gran actividad neuronal, se ha propuesto que dicha actividad que se presenta de manera endógena, contribuye a la maduración del cerebro a través de mecanismos de desarrollo que se consideran dependientes de la actividad (Maquet et al, 1996).

Algunos informes indican que el sueño MOR facilita el aprendizaje y la memoria (Kandel 2001).

1.6 ASPECTOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE LOS ESTADOS DE SUEÑO EN RATAS

1.6.1 Vigilia

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

La actividad eléctrica cerebral muestra desincronización. Las ondas presentan una frecuencia de 30-40 por segundo y cerca de 30 microvolts de amplitud (Timo-laria et al, 1970).

1.6.2 Sueño de ondas lentas

En cuanto se muestran los primeros síntomas de adormecimiento en las ratas (quietas, ojos cerrados y bajo tono muscular), aparecen ondas lentas irregulares (Roldan y Weiss, 1962),

1.5.3.3 Importancia del sueño MOR

El sueño MOR es un mecanismo regulado que tiene la finalidad de producir calentamiento del Sistema Nervioso Central. La ventaja que se supone tendría dicho calentamiento es que permitiría a los animales endodermos despertar rápidamente en respuesta a estímulos relevantes del medio, sin depender de otras fuentes externas de calor (Wehr, 1992).

Tanto durante la vida fetal como neonatal de los seres humanos y otras especies de mamíferos existe una alta proporción de sueño MOR, en comparación con la del adulto. Ya que durante esta fase de sueño existe una gran actividad neuronal, se ha propuesto que dicha actividad que se presenta de manera endógena, contribuye a la maduración del cerebro a través de mecanismos de desarrollo que se consideran dependientes de la actividad (Maquet et al, 1996).

Algunos informes indican que el sueño MOR facilita el aprendizaje y la memoria (Kandel 2001).

1.6 ASPECTOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE LOS ESTADOS DE SUEÑO EN RATAS

1.6.1 Vigilia

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

La actividad eléctrica cerebral muestra desincronización. Las ondas presentan una frecuencia de 30-40 por segundo y cerca de 30 microvolts de amplitud (Timon-Laria et al, 1970).

1.6.2 Sueño de ondas lentas

En cuanto se muestran los primeros síntomas de adormecimiento en las ratas (quietas, ojos cerrados y bajo tono muscular), aparecen ondas lentas irregulares (Roldan y Weiss, 1962),

seguidas de husos de sueño (una frecuencia de 6 a 12 por seg. y una amplitud que varia de 50 a 300 microvolts) y complejos K, a medida que transcurre el tiempo las ondas lentas se vuelven mas regulares y representan el patrón principal de este estado de sueño (Timo-laria et al, 1970).

1.6.3 Sueño MOR

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

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

1.7 SUEÑO Y EPILEPSIA

El sueño es una función esencial del SNC y la epilepsia es una alteración común del mismo. El sueño y la epilepsia se encuentran habitualmente relacionados entre si. Aristóteles, al estudiar el sueño y la vigilia, observó que en algunos pacientes con epilepsia, la enfermedad se presentaba durante el sueño y nunca los atacaba durante la vigilia (Shkurovich et al, 1997).

Actualmente existe un amplio consenso en la literatura respecto a la activacion de las descargas epileptiformes interictales (DEI) por el sueño NoMOR y su relativa supresión durante el sueño MOR, en especial en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), parecen ser mas comunes en estadios profundos (fase 3 y 4) del sueño NoMOR. En contraste con las DEI, la relación entre las crisis y el sueño no ha sido bien definida, aún cuando estudios recientes se inclinan hacia una mayor prevalencia de las crisis en sueño NoMOR superficial estadio 1 y especialmente en el estadio 2 (Minecan et al, 2002).

seguidas de husos de sueño (una frecuencia de 6 a 12 por seg. y una amplitud que varía de 50 a 300 microvolts) y complejos K, a medida que transcurre el tiempo las ondas lentas se vuelven más regulares y representan el patrón principal de este estado de sueño (Timo-laria et al, 1970).

1.6.3 Sueño MOR

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

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

1.7 SUEÑO Y EPILEPSIA

El sueño es una función esencial del SNC y la epilepsia es una alteración común del mismo. El sueño y la epilepsia se encuentran habitualmente relacionados entre sí. Aristóteles, al estudiar el sueño y la vigilia, observó que en algunos pacientes con epilepsia, la enfermedad se presentaba durante el sueño y nunca los atacaba durante la vigilia (Shkurovich et al, 1997).

Actualmente existe un amplio consenso en la literatura respecto a la activación de las descargas epileptiformes interictales (DEI) por el sueño NoMOR y su relativa supresión durante el sueño MOR, en especial en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), parecen ser más comunes en estadios profundos (fase 3 y 4) del sueño NoMOR. En contraste con las DEI, la relación entre las crisis y el sueño no ha sido bien definida, aún cuando estudios recientes se inclinan hacia una mayor prevalencia de las crisis en sueño NoMOR superficial estadio 1 y especialmente en el estadio 2 (Minecan et al, 2002).

1.7.1 Efectos del sueño sobre la epilepsia

Se sabe que el sueño causa modificaciones importantes en las características del EEG de las epilepsias. Durante el sueño NoMOR 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. La vigilia y el sueño MOR tienen un efecto contrario, reduciendo la frecuencia de espigas interictales en el EEG (Shkurovich et al, 1997).

Dentro del contexto del ciclo vigilia-sueño (CVS), los pacientes epilépticos se pueden dividir en cuatro grupos, de acuerdo con el momento de presentación de las crisis: 1) Pacientes con crisis del despertar, los que las presentan desde unos minutos hasta dos horas después del despertar. 2) Pacientes con crisis antes del despertar o en la segunda mitad del sueño nocturno. 3) Pacientes con crisis al iniciar el sueño o en la primera mitad del sueño nocturno. 4) Pacientes con crisis en la tarde durante las horas de reposo, de 8 a 12 horas después del despertar.

Los pacientes con crisis que ocurren en el sueño muestran dos picos en el CVS: uno al iniciar el sueño y otro poco antes del despertar (Shkurovich et al, 1997).

Las crisis tónicas son particularmente frecuentes en las fases 2 y 3 del sueño NoMOR y no se han descrito durante el sueño MOR (Gastaut et al, 1963). Las crisis clónicas ocurren durante el sueño NoMOR y no aparecen en el sueño MOR (Gastaut, 1968, revisado en Shkurovich et al, 1997).

En un estudio realizado en 40 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), se demostró la restricción del campo eléctrico de las espigas durante el sueño MOR y durante la vigilia, mientras que durante el sueño NoMOR se observó la extensión de dicho campo. El sueño NoMOR aumentó la frecuencia de las descargas en la mayoría de los pacientes y causó la aparición de focos independientes nuevos, con la posibilidad de desviar la localización del área epileptógena primaria (Samaritano et al, 1991).

1.7.2 Efecto de la epilepsia sobre el sueño

Las crisis epilépticas provocan una perturbación del sueño nocturno consistente en un aumento del número de alertamientos con la consiguiente fragmentación, un aumento

porcentual de las fases de sueño ligero en detrimento del sueño lento profundo y del sueño MOR, un retraso en la aparición del primer sueño MOR, y como consecuencia de todo esto, una disminución de los índices de eficiencia y de continuidad del sueño. El paciente presentará somnolencia excesiva durante el día, con la consiguiente merma de su actividad social, laboral y un mayor riesgo de accidentes (Peraita-Adrados, 1999).

Se ha descrito disminución de husos de sueño en pacientes con crisis generalizadas tónico clónicas, mientras que en pacientes con crisis tónicas severas, la actividad del EEG se hace uniforme en la fase de sueño NoMOR e impide calificar las etapas clásicas del sueño, la fase de sueño MOR no se identifica y se pierde la periodicidad del sueño (Baldy-Moulinier, 1982).

Las crisis parciales simples no parecen tener efecto sobre el sueño MOR. Las crisis generalizadas tónico clónicas pueden alterar la organización del sueño, en especial del sueño MOR y producen disminución de esta fase, asociadas a estados prolongados de sueño en la fase 2 del sueño NoMOR.

Durante el estado epiléptico, el sueño MOR desaparece y aumenta la vigilia. Al detenerse las crisis aparece un aumento gradual del sueño MOR sin llegar a presentar rebote (Baldy-Moulinier, 1982).

1.7.3 Efectos de los antiepilépticos sobre el sueño

Los efectos de los antiepilépticos sobre la organización del sueño se pueden dividir en agudos y crónicos. El efecto de la medicación antiepiléptica en sujetos sanos no produce cambios en la organización del sueño, ni en los porcentajes de las fases del sueño, ni en la secuencia de las fases o en la proporción de sueño MOR y sueño NoMOR. En los pacientes epilépticos, el efecto más importante es la estabilización del sueño, sobre todo en pacientes con crisis nocturnas de tipo mioclónico (Shkurovich et al, 1997).

Una de las características de los pacientes epilépticos, es el aumento en el tiempo de vigilia después del inicio del sueño y una reducción en el tiempo de sueño MOR. El control del padecimiento con antiepilépticos produce aumento del tiempo de sueño y del sueño MOR (Johnson, 1982).

La administración aguda de barbitúricos produce una reducción en el tiempo y el porcentaje de sueño MOR, similar a la observada con la mayoría de los hipnóticos, el tiempo total de sueño NoMOR no se modifica, sino que se acompaña de un aumento en la fase 2. La fase de sueño MOR no se modifica, lo cual refleja la estabilidad del ritmo sueño MOR-sueño NoMOR (Kay, 1976).

La presencia de los husos de sueño se incrementa con la administración de la mayoría de los fármacos depresores del SNC, así como el tiempo total de la fase 2 del sueño NoMOR. El aumento mas notable lo producen las benzodiazepinas. La mayoría de los medicamentos antiepilépticos ejercen un efecto depresor sobre el SNC (Shkurovich et al, 1997).

1.7.4. Justificación

Este trabajo fue realizado con el fin de ver como se ve afectada la arquitectura del sueño con la epilepsia (en este caso utilizando un modelo animal donde las crisis son inducidas con acido kainico) así como con los fármacos antiepilépticos (en este caso vigabatrina VGB), que como ya se sabe dichos fármacos producen excesiva somnolencia diurna, lo que hace menos eficiente el desempeño de los sujetos que los consumen.

En este trabajo se pretende ver si el fármaco antiepiléptico vigabatrina protege el ciclo vigilia-sueño y de que manera lo hace, sobre todo cuando este se encuentra alterado por crisis epilépticas.

Ya que la vigabatrina es uno de los fármacos que más se acerca al fármaco ideal quizá los resultados de este estudio puedan ayudar en el futuro a los pacientes que padecen epilepsia para mejorar su ciclo vigilia- sueño, así como su calidad de vida ya que en estos pacientes se ven afectados en sus actividades diarias así como también en su ciclo vigilia-sueño.

1.8 OBJETIVOS

- Analizar las alteraciones del ciclo vigilia-sueño provocadas por crisis epilépticas inducidas con ácido kainico.
- Analizar el efecto de la vigabatrina sobre las alteraciones del ciclo vigilia-sueño provocadas por crisis epilépticas inducidas con ácido kainico.

La administración aguda de barbitúricos produce una reducción en el tiempo y el porcentaje de sueño MOR, similar a la observada con la mayoría de los hipnóticos, el tiempo total de sueño NoMOR no se modifica, sino que se acompaña de un aumento en la fase 2. La fase de sueño MOR no se modifica, lo cual refleja la estabilidad del ritmo sueño MOR-sueño NoMOR (Kay, 1976).

La presencia de los husos de sueño se incrementa con la administración de la mayoría de los fármacos depresores del SNC, así como el tiempo total de la fase 2 del sueño NoMOR. El aumento más notable lo producen las benzodiazepinas. La mayoría de los medicamentos antiepilépticos ejercen un efecto depresor sobre el SNC (Shkurovich et al, 1997).

1.7.4. Justificación

Este trabajo fue realizado con el fin de ver como se ve afectada la arquitectura del sueño con la epilepsia (en este caso utilizando un modelo animal donde las crisis son inducidas con ácido kainico) así como con los fármacos antiepilépticos (en este caso vigabatrina VGB), que como ya se sabe dichos fármacos producen excesiva somnolencia diurna, lo que hace menos eficiente el desempeño de los sujetos que los consumen.

En este trabajo se pretende ver si el fármaco antiepiléptico vigabatrina protege el ciclo vigilia-sueño y de que manera lo hace, sobre todo cuando este se encuentra alterado por crisis epilépticas.

Ya que la vigabatrina es uno de los fármacos que más se acerca al fármaco ideal quizá los resultados de este estudio puedan ayudar en el futuro a los pacientes que padecen epilepsia para mejorar su ciclo vigilia- sueño, así como su calidad de vida ya que en estos pacientes se ven afectados en sus actividades diarias así como también en su ciclo vigilia-sueño.

1.8 OBJETIVOS

- Analizar las alteraciones del ciclo vigilia-sueño provocadas por crisis epilépticas inducidas con ácido kainico.
- Analizar el efecto de la vigabatrina sobre las alteraciones del ciclo vigilia-sueño provocadas por crisis epilépticas inducidas con ácido kainico.

- Analizar las diferencias del ciclo vigilia-sueño en el grupo control y los grupos experimentales.

1.9 HIPOTESIS

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

2. MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 19 ratas macho adultas de la cepa Wistar, con un peso que osciló entre 300 y 500 g., a las cuales se les implantaron electrodos de acero inoxidable de 5 mm. de longitud para el registro crónico, los electrodos fueron colocados bajo anestesia general con anestésico (Pentobarbital de Sodio 55 mg/kg ip). Se colocó un par de electrodos sobre la región cortical anterior a 3 mm. de Bregma y otro par sobre la región cortical posterior a 5 mm. de Bregma, así como 3 mm. en sus laterales con respecto a Bregma, con 3 mm. de profundidad cada uno a fin de obtener el registro eléctrico de la actividad cerebral (EEG). Además se colocó un electrodo en el hueso superior de una de las orbitas oculares, igualmente a 3 mm. de profundidad para la obtención del electro-oculograma (EOG), (Fig. 1) y un par de electrodos de alambre de cobre, en los músculos de la nuca para el registro de la actividad muscular (EMG), así como un electrodo que sirvió como tierra, para evitar la entrada de cualquier artefacto que pudiera alterar el registro electrofisiológico normal. Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura (Fig. 2) a través de alambres de 10 mm de longitud aislados eléctricamente, el conector fue fijado al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico dental (Fig. 3).

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

Una vez recuperados los animales de la intervención, fueron colocados en una cámara sonomortiguada a una temperatura que osciló entre 21 y 25 grados centígrados, con un régimen de luz-oscuridad de 12 horas. La luz de esta cámara permanecía encendida de las 8 a las 20

- Analizar las diferencias del ciclo vigilia-sueño en el grupo control y los grupos experimentales.

1.9 HIPOTESIS

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

2. MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 19 ratas macho adultas de la cepa Wistar, con un peso que osciló entre 300 y 500 g., a las cuales se les implantaron electrodos de acero inoxidable de 5 mm. de longitud para el registro crónico, los electrodos fueron colocados bajo anestesia general con anestésico (Pentobarbital de Sodio 55 mg/kg ip). Se colocó un par de electrodos sobre la región cortical anterior a 3 mm. de Bregma y otro par sobre la región cortical posterior a 5 mm. de Bregma, así como 3 mm. en sus laterales con respecto a Bregma, con 3 mm. de profundidad cada uno a fin de obtener el registro eléctrico de la actividad cerebral (EEG). Además se colocó un electrodo en el hueso superior de una de las orbitas oculares, igualmente a 3 mm. de profundidad para la obtención del electro-oculograma (EOG), (Fig. 1) y un par de electrodos de alambre de cobre, en los músculos de la nuca para el registro de la actividad muscular (EMG), así como un electrodo que sirvió como tierra, para evitar la entrada de cualquier artefacto que pudiera alterar el registro electrofisiológico normal. Los polos de los electrodos se soldaron a un conector miniatura (Fig. 2) a través de alambres de 10 mm de longitud aislados eléctricamente, el conector fue fijado al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico dental (Fig. 3).

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

Una vez recuperados los animales de la intervención, fueron colocados en una cámara sonoro-amortiguada a una temperatura que osciló entre 21 y 25 grados centígrados, con un régimen de luz-oscuridad de 12 horas. La luz de esta cámara permanecía encendida de las 8 a las 20

horas y permanecía apagada de las 20 a las 8 horas. El agua y el alimento estaban disponibles las 24 horas.

Se registró la actividad cerebral por medio de un polígrafo de la marca Grass modelo 7 (donde el papel corría a una velocidad de 2.5 mm./seg.) para realizar los registros control y experimentales de la actividad electrofisiológica durante 10 horas continuas (de las 10 a las 20 horas).

A los 19 sujetos se le realizó un registro control de 10 horas de duración, al día siguiente (E1) se les administró intraperitonealmente vigabatrina (VGB) (80mg./kg). dosis que se utiliza en la práctica clínica en niños (Sharma,1996) y se tomó un registro de 10 horas de duración. De estas 19 ratas solo a 10 se les administró al día siguiente (E2) intraperitonealmente VGB en una dosis de 80 mg/kg seguida 30 minutos después, de la administración subcutánea de ácido kaínico (AK) (10 mg/kg) de acuerdo a la técnica de Golden y col. (1991) obteniéndose un registro de 10 horas continuas, seguido de 3 registros similares para estudiar la recuperación de los sujetos en los días 1, 2 y 10 después de la administración de AK.

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

Los registros se analizaron visualmente, a fin de identificar y cuantificar cada una de las fases del ciclo vigilia-sueño (minutos).

La duración total de cada fase del ciclo vigilia-sueño, se comparó para cada tratamiento y cada día de registro, a través de un análisis de varianza (ANDEVA) de una vía. Seguida de una prueba de Tukey.

Todos los análisis se hicieron considerando un nivel de significancia igual o menor a 0.05.

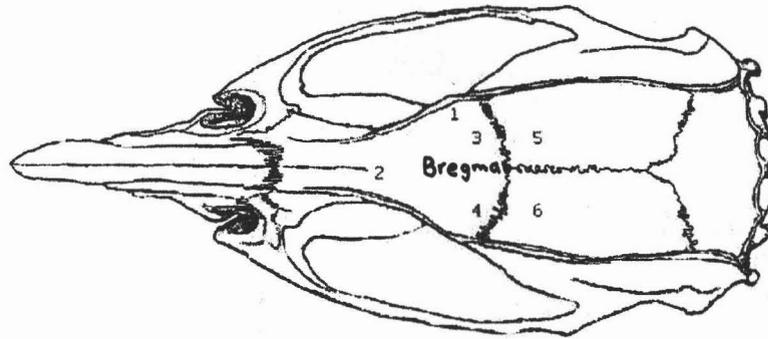


Fig. 1. Cráneo de rata, en el cual se puede apreciar el sitio de colocación de los electrodos. El número 1 corresponde al electrodo que se colocó para el registro del electrooculograma, el 2 al que se colocó como tierra, el 3 y 4 a la corteza anterior a 3 mm. de Bregma cada uno y el 5 y 6 a la corteza posterior a 5 mm. de Bregma cada uno, con 3 mm. a los laterales con respecto a Bregma cada uno, para el registro de la actividad eléctrica cerebral.



Fig. 2 Conector Miniatura. En el cual los electrodos fueron soldados a través de alambres de 10 mm. de longitud. aislados eléctricamente.



Fig. 3 Rata Implantada. El conector miniatura fue fijado al hueso del cráneo por medio de cemento acrílico dental.

1. RESULTADOS

A) Grupo Control

En el registro control de los dos grupos de animales estudiados presentaron los tres estados del ciclo vigilia-sueño.

1) Características conductuales y electrofisiológicas de la vigilia

En el registro control de los dos grupos de animales se presentaron diversas conductas tales como, alimentación, aseo, caminata por toda la jaula, exploración, ingestión de agua, incorporación en dos patas, etc. La actividad cerebral se caracterizó por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia, el electrooculograma (EOG) registró gran cantidad de movimientos oculares y el electromiograma (EMG) mostró actividad intensa. (Fig 4)

2) Características conductuales y electrofisiológicas del sueño lento

En el sueño lento la rata estuvo recostada sobre su vientre con los ojos cerrados, sin ningún tipo de movimiento. La actividad cerebral se lentificó y aumentó de amplitud, mientras que la actividad muscular se redujo de manera considerable al igual que los potenciales generados por los movimientos oculares, los cuales tendieron a desaparecer (Fig. 5).

3) Características conductuales y electrofisiológicas del sueño MOR

Durante el sueño MOR la rata adoptó la posición de ovillo, permaneció con los ojos cerrados al igual que en el sueño lento, tuvo leves movimientos de las extremidades y vibrisas. La actividad cerebral fue similar a la de la vigilia, es decir de bajo voltaje y elevada frecuencia, la actividad muscular desapareció y se presentaron en el EOG ráfagas de movimientos oculares. (Fig. 6).

B) Efecto de la vigabatrina

Después de la administración de la VGB la latencia al sueño se acortó, las ratas empezaron a dormir más rápido en comparación a los valores del control. Además presentaron conductas semejantes a las observadas en el grupo control durante la vigilia. En el sueño lento, permanecieron de igual forma recostadas sobre su vientre con ojos cerrados, sin movimiento. En tanto que durante el sueño MOR al igual que en el control las ratas adoptaron la posición

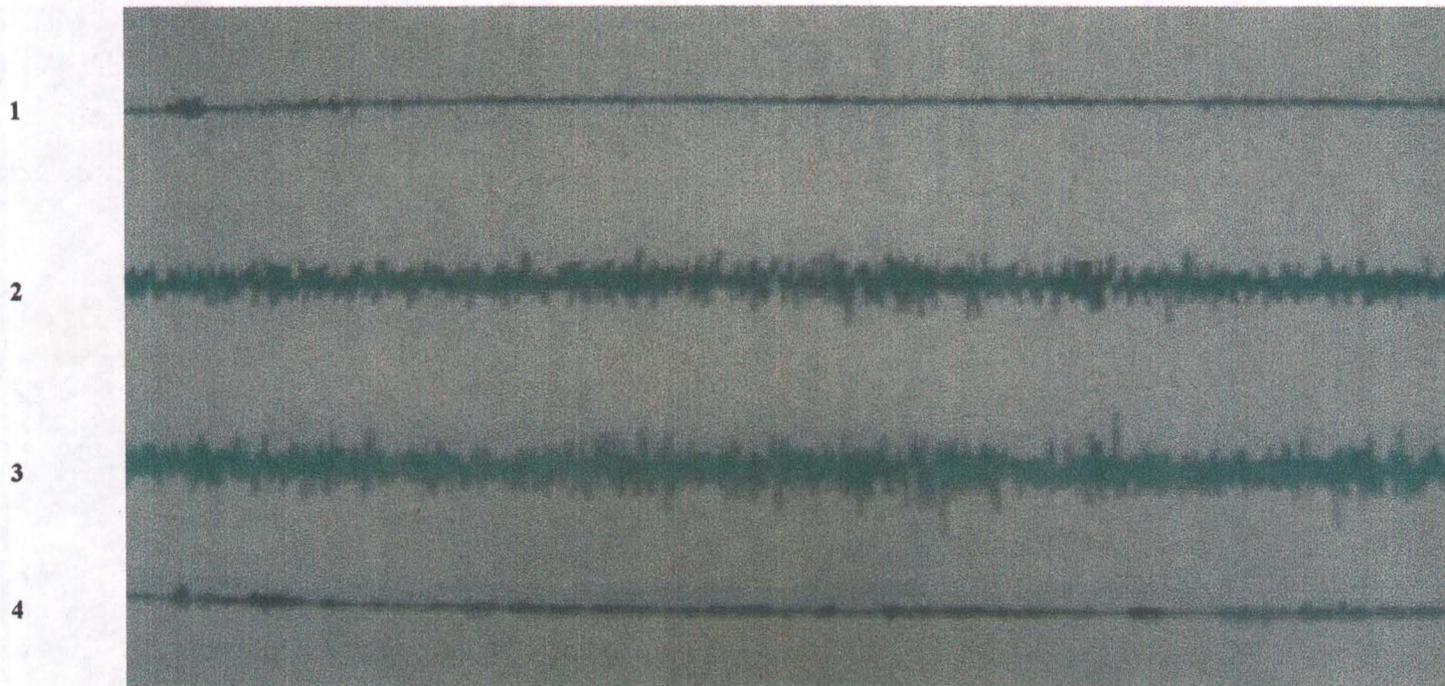


Fig. 4 Registro poligráfico de la vigilia del grupo control. El número 1 corresponde al electrooculograma, el 2 a la corteza anterior, el 3 a la corteza posterior y el 4 al electromiograma. Cada época tiene una duración de 120 segundos.

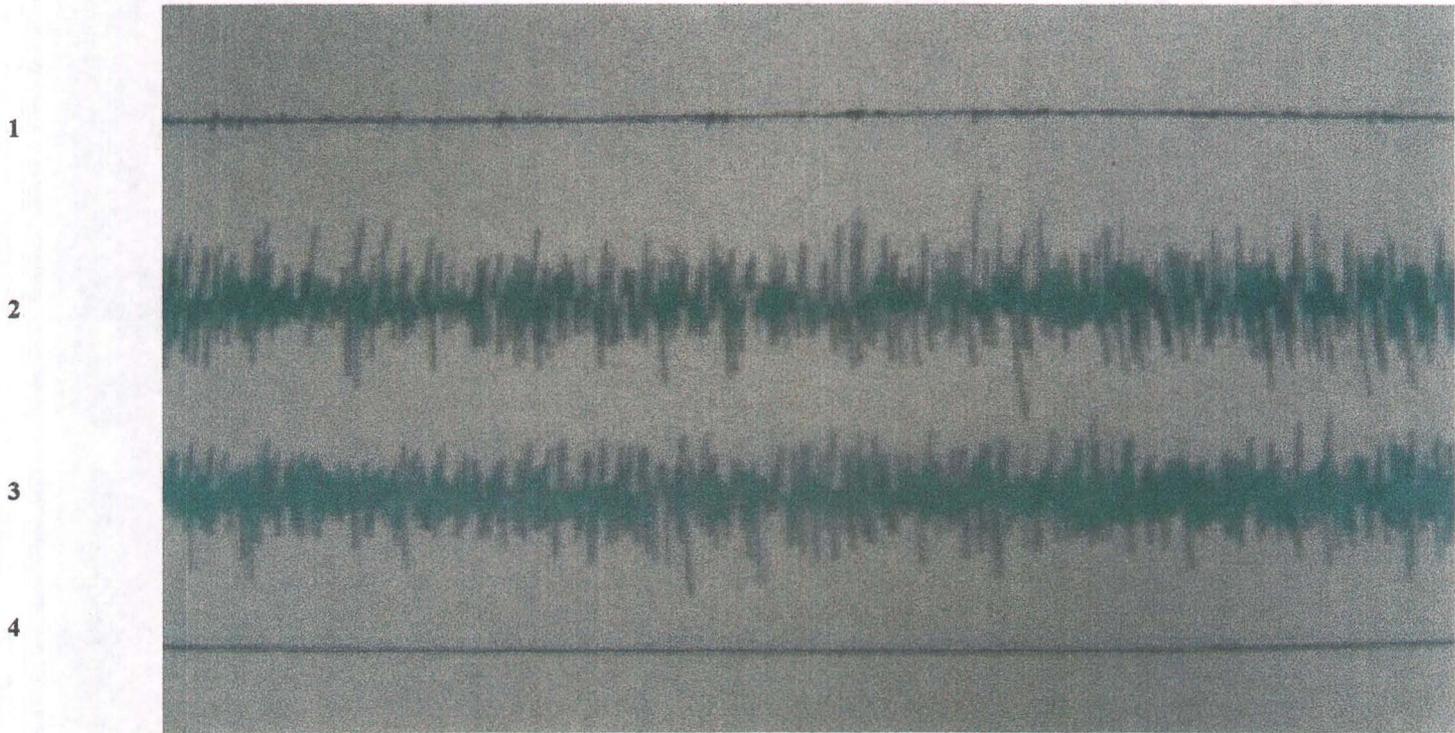


Fig. 5 Registro poligráfico del sueño lento del grupo control. El número 1 corresponde al electrooculograma, el 2 a la corteza anterior, el 3 a la corteza posterior y el 4 al electromiograma. Cada época tiene una duración de 120 segundos.

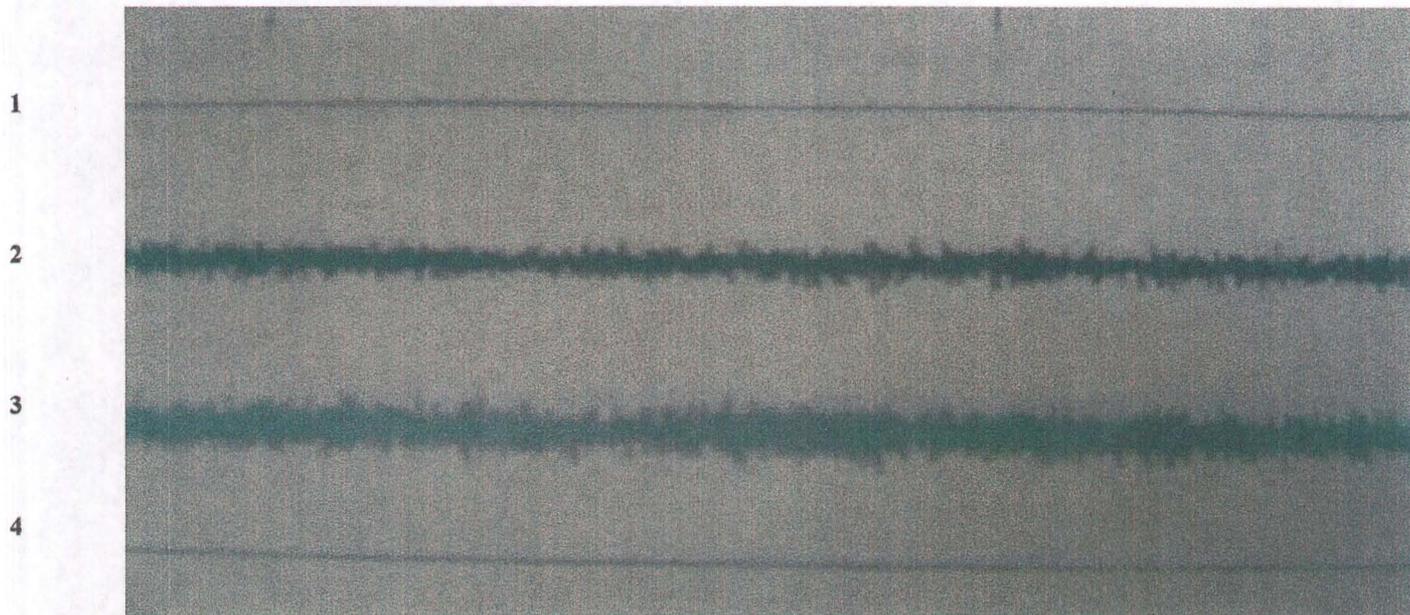


Fig. 6 Registro poligráfico del sueño MOR del grupo control. El número 1 corresponde al electrooculograma, el 2 a la corteza anterior, el 3 a la corteza posterior y el 4 al electromiograma. Cada época tiene una duración de 120 segundos.

de ovilla con ojos cerrados, presentando leves movimientos de extremidades y vibrisas. Conductas semejantes se observaron durante los tres días de recuperación.

C) Efecto del AK en ratas previamente tratadas con VGB

Durante el día experimental 2, cuando a las ratas se les administró el AK previa administración de VGB, el sueño se inhibió totalmente a pesar del tratamiento con el antiepiléptico por lo cual las ratas estuvieron en vigilia durante las 10 horas del registro.

Datos Cuantitativos

D) Tiempo invertido en sueño y vigilia durante el registro control

Durante la vigilia los animales permanecieron despiertos en promedio 253.7 ± 57.03 minutos; en sueño lento promediaron de 278.9 ± 75.56 minutos mientras que en sueño MOR 54.17 ± 16.12 minutos.

E) Tiempo invertido en sueño y vigilia después de la administración de VGB

Después de la administración de la VGB se observó un decremento significativo en la cantidad de vigilia, mostrando un promedio de 158.2 ± 38.98 minutos, (Figura 7) mientras que el sueño lento presentó un incremento significativo alcanzando un promedio de 387.4 ± 38.49 minutos. (Figura 8) Por otro lado el sueño MOR permaneció sin diferencias significativas con un promedio de 54.38 ± 13.52 minutos.

F) Tiempo invertido en sueño y vigilia después de la administración de VGB+AK

Durante el día de la administración del AK (previa administración de VGB) hubo un incremento significativo en la cantidad de vigilia ya que los animales permanecieron despiertos durante las 10 horas de registro, lo que ocasionó que tanto el sueño lento como el sueño MOR estuvieran ausentes. En este día la vigilia fue muy intensa, ya que las ratas presentaron crisis convulsivas generalizadas. Al finalizar estas crisis, los animales movían

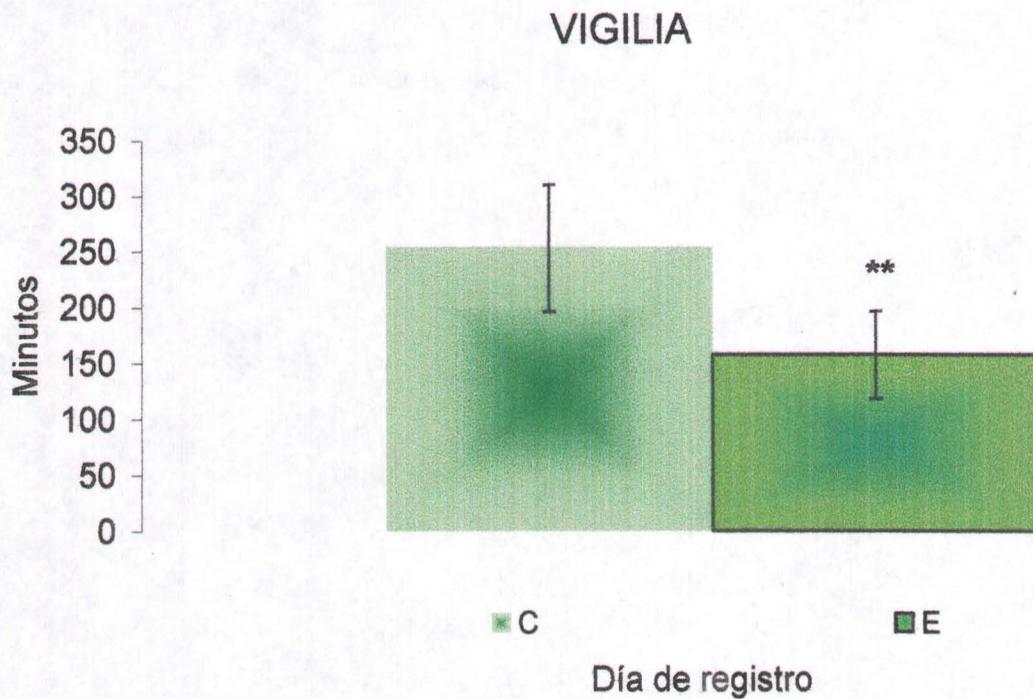


Figura 7. Tiempo en minutos de la vigilia después de la administración de VGB. C=Control; E=Registro experimental bajo la administración de VGB. Nótese que la vigilia disminuye en el registro E.

** $p < 0.01$

SUEÑO LENTO

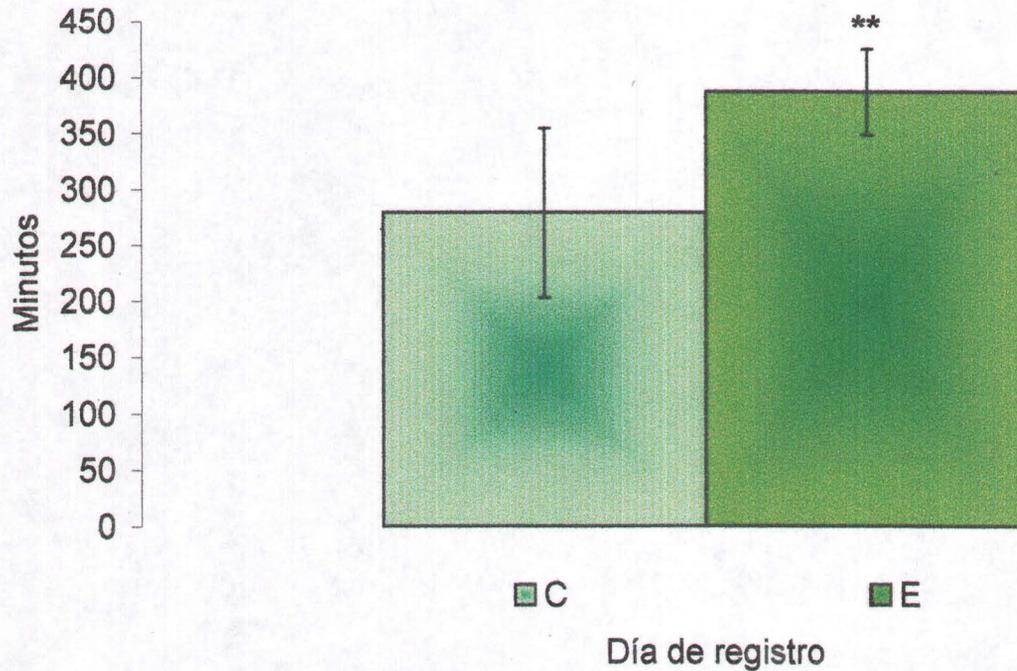


Figura 8. Tiempo en minutos del sueño lento después de la administración de VGB. C=Control; E= Registro experimental bajo la administración de VGB. Nótese que el sueño lento se incrementa significativamente en el registro E.

** $p < 0.01$

constantemente la cabeza y las patas, observándose la presencia de espigas sobre la actividad cerebral. (Fig. 9).

En el día de recuperación 1 (POST 1), los animales durmieron en sueño lento alcanzando niveles superiores a los observados durante el control (316.55 ± 88.64 minutos), mientras que el sueño MOR presentó un promedio de 22.46 ± 26.18 minutos y la vigilia 260.98 ± 108.23 minutos.

Durante el segundo día de recuperación (POST 2), la cantidad de sueño lento todavía estaba elevada (307.69 ± 67.47 minutos), mientras que el sueño MOR se incrementó ligeramente (promedio de 29.59 ± 15.97 minutos) y la vigilia permanecía todavía por arriba del control (promedio de 262.71 ± 74.12 minutos).

En el día de recuperación 3 (POST 10), diez días después de la administración de AK, los animales permanecieron en sueño lento un tiempo promedio de 329.66 ± 38.78 minutos, en tanto que en sueño MOR permanecieron 45.47 ± 12.82 minutos y en vigilia 224.86 ± 43.32 minutos. Tabla 1.

Tabla 1. Tiempo promedio en minutos invertido en cada fase del ciclo vigilia-sueño por cada día de registro.

	VIGILIA	SUEÑO LENTO	SUEÑO MOR
CONTROL	253.7 ± 57.03	278.9 ± 75.56	54.17 ± 16.12
E1 (VGB)	158.2 ± 38.98	387.4 ± 38.49	54.38 ± 13.52
E2 (VGB+AK)	600.0 ± 00.00	00.00 ± 00.00	00.00 ± 00.00
POST 1 (REC. 1)	260.98 ± 108.23	316.69 ± 88.64	22.46 ± 26.18
POST 2 (REC. 2)	262.71 ± 74.12	307.69 ± 67.47	29.59 ± 15.97
POST 10 (REC. 10)	224.86 ± 43.32	329.66 ± 38.78	45.47 ± 12.82

Como se puede observar en la tabla anterior el día E2 (administración de VGB+AK) el sueño se inhibió totalmente. Posteriormente el sueño lento se incrementa rápidamente ya que en la recuperación 1 (POST 1) supera los niveles del control, lo mismo sucede en la recuperación 2 (POST 2) y en la 3 (POST 10). En este caso las diferencias significativas fueron al comparar

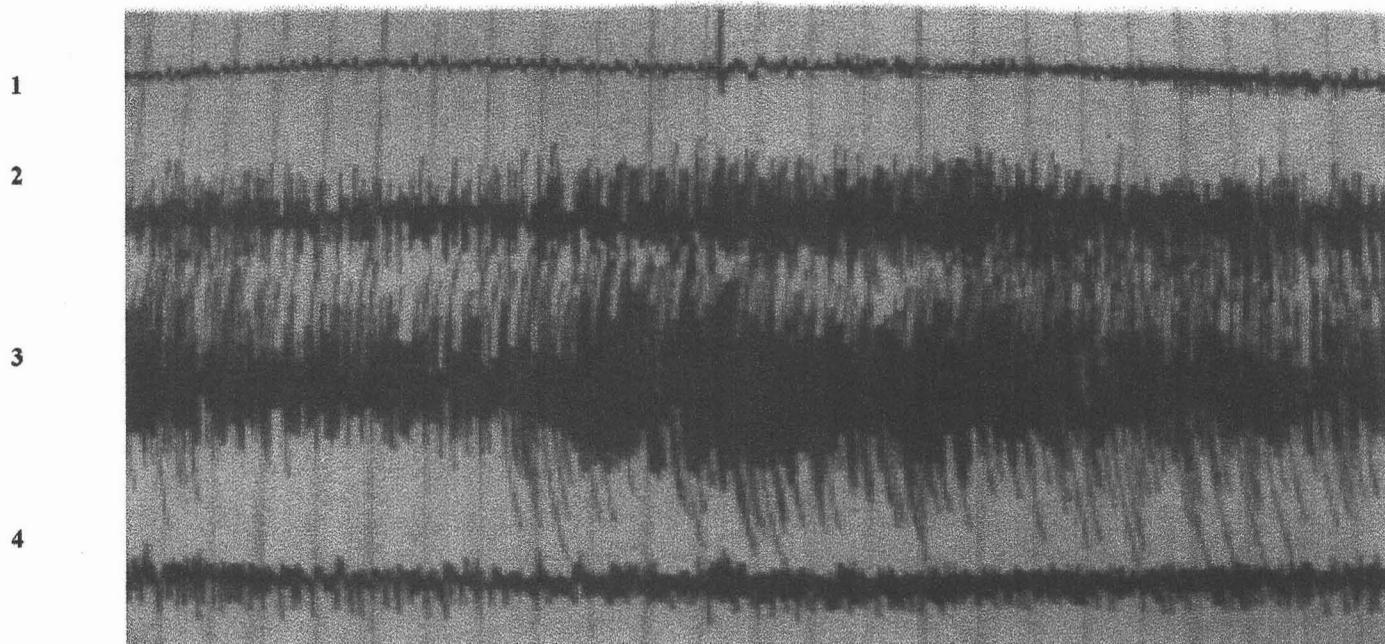


Fig. 9. Crisis Convulsiva Generalizada. El número 1 corresponde al electrooculograma, el 2 a la corteza anterior, el 3 a la corteza posterior y el 4 al electromiograma. Cada época tiene una duración de 120 segundos.

los valores control con los de E1 y con E2; así como los de E1 con E2, POST 1, POST 2 y POST 10. (Figura 10).

El sueño MOR, al igual que el sueño lento se inhibió por completo en el E2 y se puede observar en la tabla que el sueño MOR aumentó progresivamente, pero no alcanza a recuperarse completamente. En este caso se observaron diferencias significativas entre E1 con E2, POST 1 y POST 2, así como entre el control con E2, POST 1 y POST 2, POST 10 con E2, POST 1 y POST 2. (Figura 11).

Durante el día E2 los animales permanecieron despiertos las 10 horas de registro. En los periodos de recuperación 1 y 2 la vigilia permaneció todavía arriba de los niveles del control. Los valores observados durante los 3 primeros días de recuperación no fueron significativos entre sí, pero sí en relación con el día E1 y E2. (Figura 12).

F) Duración y frecuencia de MOR

En cuanto a la duración de la fase de sueño MOR como se puede observar en la tabla 2 en el registro control, tuvo un promedio de 1.60 ± 0.21 minutos, en el día E1 un promedio de 1.61 ± 0.26 minutos, sin diferencias significativas. En el día E2 se inhibió por completo el sueño. Para los días de recuperación, en el POST 1 el MOR tuvo una duración promedio de 1.34 ± 0.35 minutos, en el día POST 2 un promedio de 1.55 ± 0.25 minutos, y en el POST 10 un promedio de 1.76 ± 0.35 . Ver Tabla 2.

Tabla 2. Duración promedio en minutos de la fase MOR en cada día de registro.

CONTROL	1.60 ± 0.21
E1 (VGB)	1.61 ± 0.26
E2 (VGB+AK)	0.00 ± 0.00
POST 1 (REC. 1)	1.34 ± 0.35
POST 2 (REC. 2)	1.55 ± 0.25
POST 10 (REC.10)	1.76 ± 0.35

Como se puede apreciar en la tabla 2 la fase MOR, tuvo prácticamente la misma duración en el control que en el E1 (administración de VGB), en el POST 1 y POST 2 la duración

permanece por abajo de los niveles del control, pero para el POST 10 rebasa el nivel del control, las comparaciones fueron significativas entre el control y el día E2, el día E1 con el E2 así como también, el día E2 con el día POST 10 y el POST 2 así como el día POST 1, y el día POST 10 con el POST 1.(Figura 13).

En cuanto a la frecuencia de la fase MOR en el control hubo una frecuencia promedio de 34.63 ± 11.66 fases, en el E1 hubo un promedio de 34.58 ± 10.40 fases. En el E2 como se había visto anteriormente el sueño desaparece en su totalidad. Para los días de recuperación en el POST 1 el promedio fue de 14.80 ± 15.16 fases, en el POST 2 el promedio fue de 19.00 ± 10.04 fases y en el E5 de 27.00 ± 11.07 fases. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Promedio del numero de fases MOR por cada día de registro

CONTROL	34.63 ± 15.16
E1 (VGB)	34.58 ± 10.40
E2 (VGB+AK)	00.00 ± 00.00
POST 1 (REC. 1)	14.80 ± 15.16
POST 2 (REC. 2)	19.00 ± 10.04
POST 3 (REC. 3)	27.00 ± 11.07

Como se ve en la tabla 3 el control y el E1 fueron muy similares en cuanto al número de fases, sin diferencias significativas. En las recuperaciones, las diferencias significativas fueron con respecto al control contra E2, POST 1 y POST 2; E1 contra E2, POST 1 y POST 2; E2 contra POST 10, POST 2, POST 1; POST 10 con E2. (Figura 14).

SUEÑO LENTO

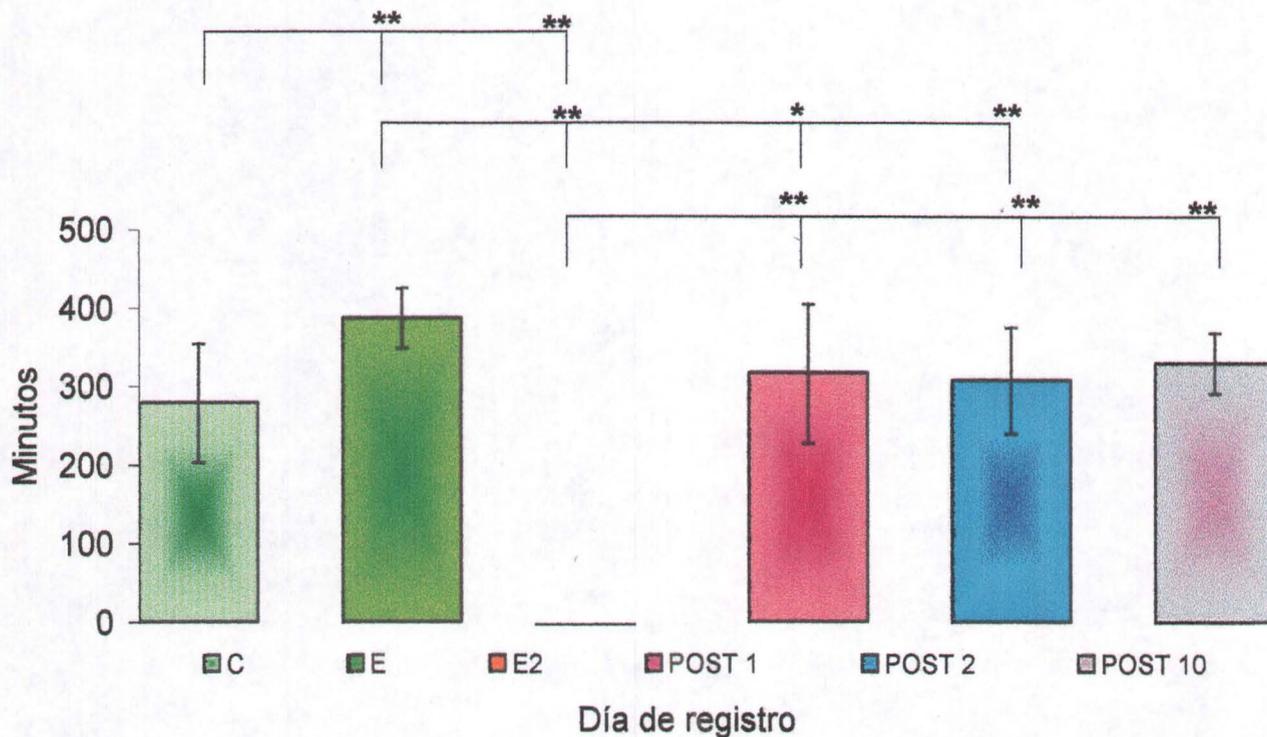


Figura 10. Promedio de sueño lento en minutos en cada uno de los 6 registros (10 horas de duración). Nótese que en el registro E1 el sueño lento se incrementa de manera significativa y para el registro E2 se inhibe totalmente y para los siguientes 3 registros se recupera. C=Control; E1=VGB;E2=VGB+AK; POST 1= Registro de recuperación 1 día después del E2; POST 2=Registro de recuperación 2 días después del E2; POST 10= Registro de recuperación 10 días después del E2.

* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$

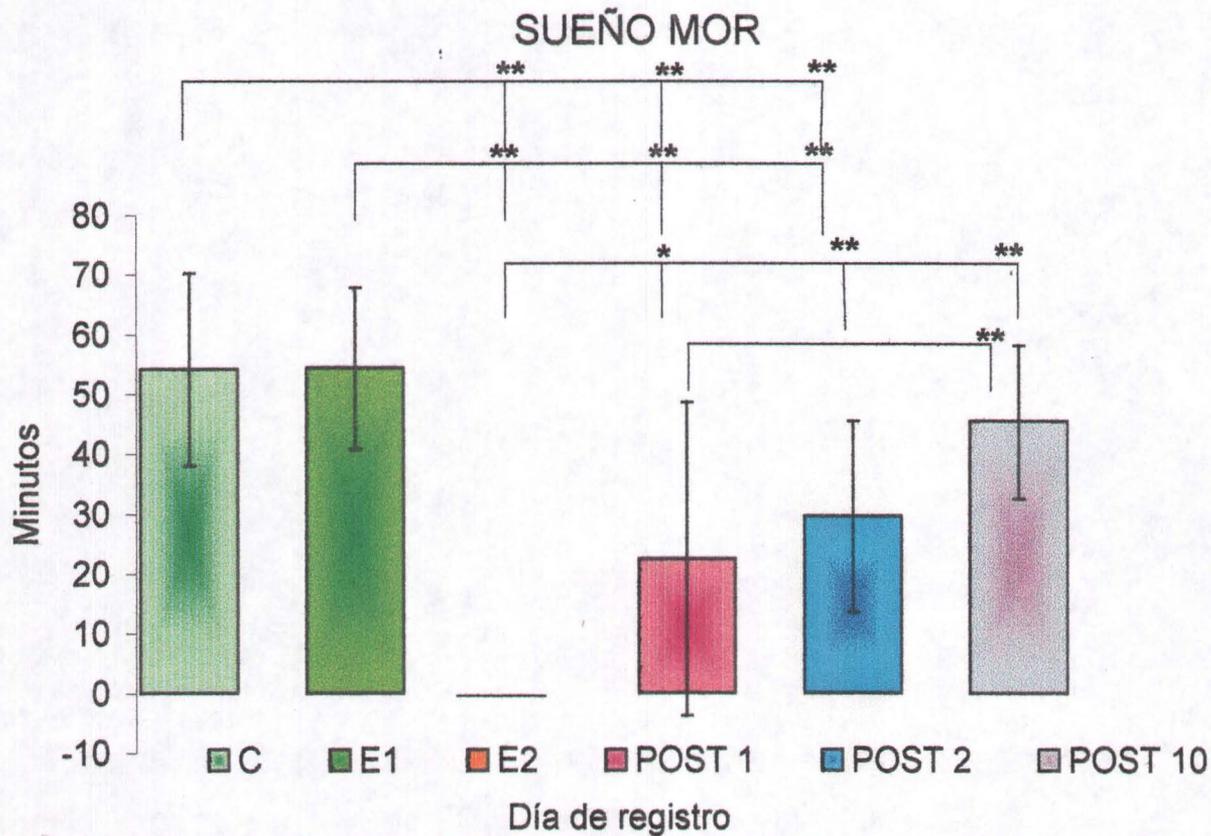


Figura 11. Promedio de sueño MOR en minutos durante cada uno de los 6 registros (10 horas de duración). Nótese que en el registro control y E1 no hay diferencias, en el registro E2 se inhibe totalmente el sueño y en los siguientes tres registros no alcanza a recuperarse. C=Control; E1= VGB; E2=VGB+AK; POST 1=Registro de recuperación 1 día después de E2; POST 2=Registro de recuperación 2 días después de E2; POST 10= Registro de recuperación 20 días después de E2.

* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$

VIGILIA

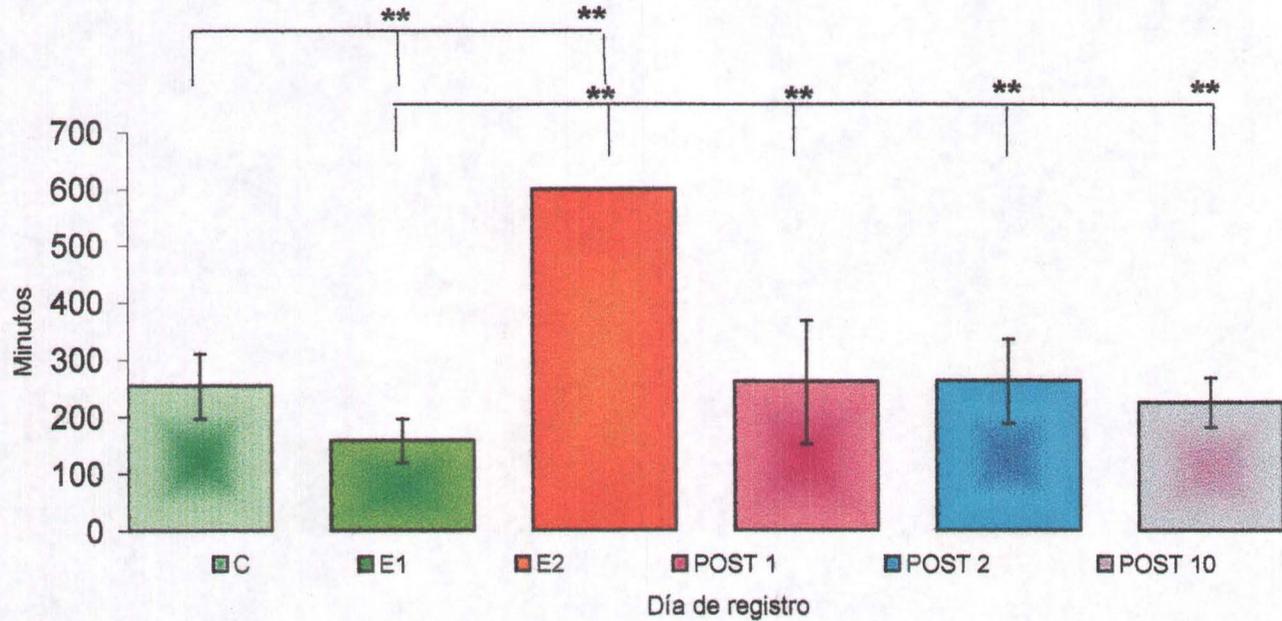


Figura 12. Tiempo promedio en minutos de la vigilia en cada uno de los 6 registros (10 horas de duración). Nótese que la vigilia disminuye significativamente en el registro E1 con respecto al control y para el registro E2 aumenta significativamente y los siguientes 3 registros se encuentran casi a nivel del control. C=Control; E1=VGB; E2=VGB + AK; POST 1=Registro de recuperación 1 día después de E2; POST 2=Registro de recuperación 2 días después del E2; POST 10=Registro de recuperación 10 días después de E2.

** p < 0.01

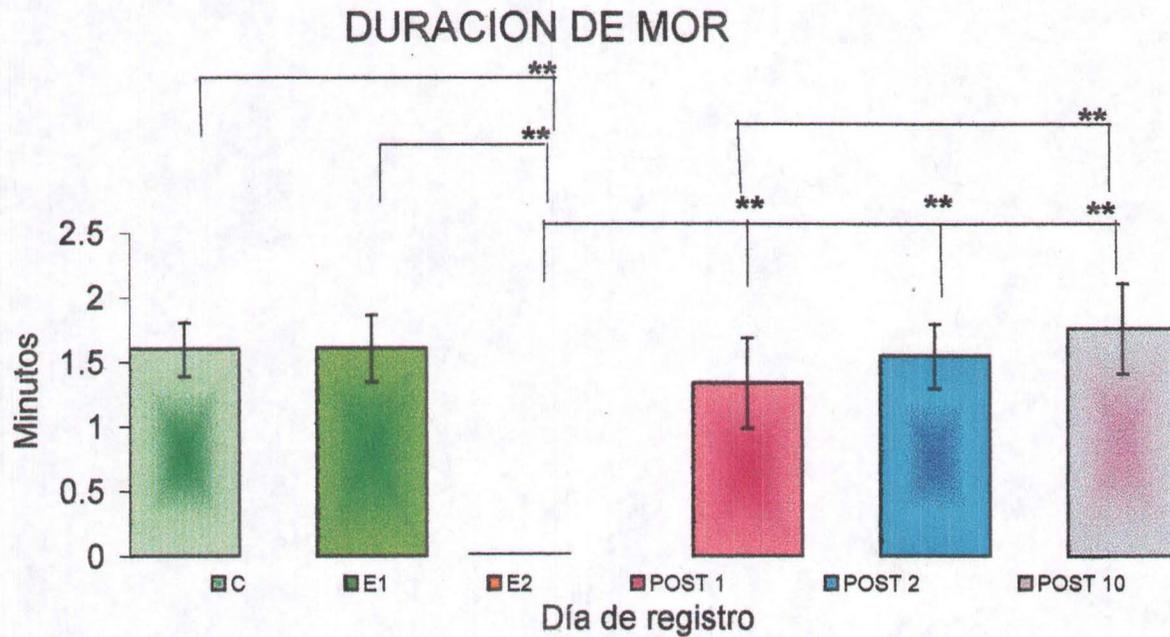


Figura 13. Duración promedio en minutos de la fase MOR. Nótese que la duración de la fase MOR es prácticamente igual para el registro control que para el registro E1, aumentando ligeramente en los 3 registros de recuperación. C=Control; E1=VGB; E2=VGB+AK; POST 1=Registro de recuperación 1 día después de E2; POST 2=Registro de recuperación 2 días después del E2; POST 10=Registro de recuperación 10 días después de E2.

** $p < 0.01$

FRECUENCIA DE MOR

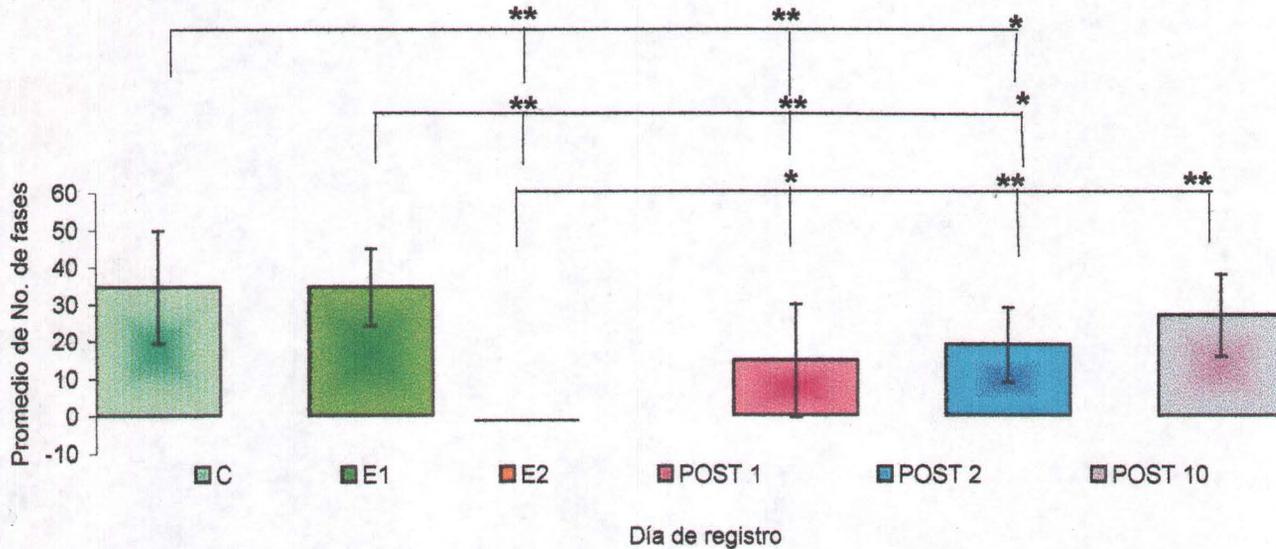


Figura 14. Promedio de número de fases de sueño MOR. Nótese que en el registro control y en el E1 no hay diferencias y en los 3 registros de recuperación van en aumento sin alcanzar los niveles del control. C=Control; E1=VGB; E2=VGB+AK; POST 1=Registro de recuperación 1 día después E2; POST 2= Registro de recuperación 2 días después de E2; POST 10=Registro de recuperación 10 días después de E2.

* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$

DISCUSION

Las características electrofisiológicas y conductuales exhibidas por la rata en condición control durante las fases del ciclo vigilia-sueño fueron similares a lo que reportan otros autores (Timo-Iaria et al, 1970). Las ratas presentaron una etapa de sueño lento constituida por ondas lentas de gran amplitud, durante la cual los animales permanecían en reposo, esta fase era seguida por la fase de sueño MOR caracterizada por una actividad cerebral rápida y de baja amplitud además durante esta fase se presentaba actividad motora incluyendo movimientos oculares rápidos.

El ácido káimico (AK) tiene como principal característica el poder inducir un síndrome que se caracteriza por un estatus epiléptico límbico, la administración de AK indujo crisis convulsivas generalizadas como había sido descrito por otros autores (Ben-Ari et al, 1980), que es muy semejante a lo observado en la ELT que se presenta en los humanos (Ben-Ari et al, 1980).

Las lesiones se pueden evitar o disminuir tratando previamente a los animales con fármacos antiepilépticos (Ben-Ari et al, 1979).

Las crisis epilépticas inducidas por AK como modelo experimental de ELT, modifican el ciclo-vigilia-sueño como también sucede en los humanos.

En los resultados podemos observar que la vigilia se incrementa de manera significativa tras la administración del AK, debido a las crisis convulsivas que se generalizan, así como la ausencia de sueño lento y sueño MOR durante el día en que se administra el AK. Con los resultados que se obtuvieron se puede observar que el sueño de ondas lentas tiene una recuperación mas rápida que el sueño MOR, recuperándose 24 horas después de la administración de VGB+AK, mientras que el sueño MOR no alcanza a recuperarse aun después de 10 días de la administración de el tratamiento.

En cuanto a la duración de la fase MOR se puede observar que a través de los días de recuperación, esta va en aumento, superando significativamente al control hasta el día de recuperación numero 3 (POST 10) lo que indica que hay un rebote compensatorio en la duración de esta fase.

La frecuencia de esta fase también se incrementó progresivamente pero no alcanzó los niveles del control aún diez días después de la administración de los fármacos.

El AK tiene un efecto directo sobre las neuronas GABAérgicas, esto trae como consecuencia una reducción en los mecanismos de inhibición del sueño (Ben-Ari, 1985). Estos eventos provocan una sobreexcitación del SNC impidiendo la manifestación normal de la V, SL, y MOR.

Se ha sugerido que las deficiencias en el GABA o bien un incremento en la acetilcolina y norepinefrina pueden ser responsables de las alteraciones del sueño observadas en pacientes epilépticos. Touchon en 1991 reportó que las anomalías reportadas en el sueño fueron más marcadas en epilepsia del lóbulo temporal que en otro tipo de epilepsia tal y como sucede en nuestro modelo experimental.

Shouse en 1994 encontró que había despertares en el sueño MOR, un decremento en el sueño MOR y sueño de ondas lentas, lo que no ocurrió en el presente estudio ya que si hubo un incremento en el sueño lento y no hubo grandes cambios en el sueño MOR.

Además de alterar la organización del ciclo vigilia-sueño, la ELT altera las funciones que se llevan a cabo durante el sueño tales como: secreción de hormonas, disminución del gasto de energía (Berger, 1995), reducción de la temperatura del SNC (Wehr, 1992), así como la facilitación del aprendizaje y la memoria (Kandel, 2001).

Es por esto que es importante utilizar fármacos antiepilépticos que además de evitar las crisis no modifiquen de manera importante la arquitectura del sueño.

A partir de 1990 surgieron los llamados nuevos antiepilépticos intentando reducir los efectos adversos, aumentar la eficacia y mejorar la farmacodinamia y farmacocinética de los anteriores. Uno de ellos es la vigabatrina (VGB) (Herranz, 2004).

Uno de los efectos colaterales producidos por los fármacos antiepilépticos es la excesiva somnolencia diurna. Sin embargo, existen datos contradictorios en la literatura, así por ejemplo Shkurovich et al (1997), reportan que el efecto de los antiepilépticos en sujetos sanos no modifica la organización del sueño, ni el tiempo total de las fases de sueño, lo que si sucede en pacientes con epilepsia al incrementarse el estado de vigilia.

Además de provocar desorganización en los patrones de sueño, la ELT produce daño cerebral (Ben-Ari et al, 1980)

La VGB en dosis bajas no tiene efecto sobre la generación y severidad de las crisis, sin embargo decreta el daño neuronal en las subareas CA3a y CA1 del hipocampo. Las dosis altas de VGB atenúan la severidad de las crisis pero no tienen efectos en la generación de las crisis (Jalonen, et al, 1995).

La medicación con VGB resulta en un acortamiento de la latencia al sueño, con un decremento en el número de despertares y un decremento en la cantidad de tiempo en vigilia después del inicio del sueño. Esto es resultado de un incremento en la estabilidad del sueño, como resultado del control de las crisis (Dudley, 2001).

El uso de AK como modelo experimental para inducir ELT en la rata ha resultado ser una gran herramienta ya que es muy similar a lo observado en humanos (Ben-Ari, 1985). Este modelo ha permitido obtener información acerca de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos, así como el efecto de éstos sobre el ciclo vigilia-sueño.

En general se puede decir que las fases del ciclo vigilia-sueño en este modelo de ELT en ratas se ven afectadas durante el día E2 después de la administración de AK a pesar de que fueron previamente tratadas con el fármaco antiepiléptico (VGB). En el día E1 se observó que el sueño lento aumenta significativamente después de la administración del fármaco antiepiléptico lo que no sucede con el sueño MOR, esto no concuerda con lo reportado por Johnson en 1982 ya que él observó que tanto el sueño lento como el MOR aumentan, y en este estudio se observa que esto sucede solo en el caso del sueño lento. En un estudio hecho por Raol y Meti (2000) donde se usaron ratas tratadas con VGB y ratas Kindleadas, se observó que en las ratas que fueron tratadas con VGB hubo un incremento en el sueño lento, un decremento en la vigilia y para el sueño MOR no hubo diferencias, al igual que lo que se encontró en el presente estudio. En el día E2 pudimos ver que como menciona Shkurovich et al (1997) en los pacientes epilépticos la vigilia se incrementa al igual que cuando se administra el AK. Pero al analizar el día E3 de registro se puede ver que la vigilia y el sueño lento superan los niveles del control, lo mismo sucede con el día POST 2, sin embargo esto no sucede con el sueño MOR, esto mismo sucede en el estudio de Zhu (1998) donde la lesión del núcleo basolateral amigdalino incrementa el sueño de ondas lentas y el sueño MOR y decreta la vigilia, esto debido a que la inyección bilateral de AK el cual destruye el cuerpo de las neuronas tiene efectos bifásicos. Después de la inyección ocurre insomnio, al cuarto día incrementa el sueño lento y decreta la vigilia pero no hay cambios en el MOR,

tal y como ocurrió en este estudio, y para el día E5 el sueño lento sigue por arriba del control, como en todos los días anteriores, esto puede deberse a el efecto de somnolencia que produce la vigabatrina.

Por otro lado el núcleo pontino sublaterodorsal contiene una población de neuronas que juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento del sueño MOR, esto sugiere que la desinhibición GABAérgica y la excitación del glutamato de estas neuronas juega un papel importante en el inicio del sueño MOR (Boissard, 2002).

El hecho de que no existan cambios en el sueño MOR puede deberse a que el sistema de neurotransmisión GABAérgica aparentemente no participa en la regulación de la fase MOR, pero existe evidencia que sugiere que la activación del receptor a kainato esta relacionada con la activación del sueño MOR (Datta, 2002), por lo tanto se puede sugerir que el sistema de transmisión glutamatérgico participa en la fase de sueño MOR.

El AK es considerado de gran ayuda para el conocimiento de los mecanismos de los fármacos antiepilépticos y el efecto que este tiene sobre el ciclo vigilia-sueño.

CONCLUSIONES

- La administración de vigabatrina induce un incremento significativo en la cantidad de sueño de ondas lentas y una reducción en el estado de vigilia.
- La aplicación de AK y el fármaco antiepiléptico VGB modifican los patrones de sueño normales de la rata Wistar.
- En el modelo de ELT con AK se incrementa de manera significativa la vigilia debido a las crisis convulsivas.

tal y como ocurrió en este estudio, y para el día E5 el sueño lento sigue por arriba del control, como en todos los días anteriores, esto puede deberse a el efecto de somnolencia que produce la vigabatrina.

Por otro lado el núcleo pontino sublaterodorsal contiene una población de neuronas que juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento del sueño MOR, esto sugiere que la desinhibición GABAérgica y la excitación del glutamato de estas neuronas juega un papel importante en el inicio del sueño MOR (Boissard, 2002).

El hecho de que no existan cambios en el sueño MOR puede deberse a que el sistema de neurotransmisión GABAérgica aparentemente no participa en la regulación de la fase MOR, pero existe evidencia que sugiere que la activación del receptor a kainato esta relacionada con la activación del sueño MOR (Datta, 2002), por lo tanto se puede sugerir que el sistema de transmisión glutamatérgico participa en la fase de sueño MOR.

El AK es considerado de gran ayuda para el conocimiento de los mecanismos de los fármacos antiepilépticos y el efecto que este tiene sobre el ciclo vigilia-sueño.

CONCLUSIONES

- La administración de vigabatrina induce un incremento significativo en la cantidad de sueño de ondas lentas y una reducción en el estado de vigilia.
- La aplicación de AK y el fármaco antiepiléptico VGB modifican los patrones de sueño normales de la rata Wistar.
- En el modelo de ELT con AK se incrementa de manera significativa la vigilia debido a las crisis convulsivas.

GLOSARIO

Antiepiléptico.- Previene el desarrollo de la epilepsia.

Anticonvulsivante.- Se limita a controlar la actividad paroxística que da lugar a la crisis epiléptica.

Ascariasis.- Infección producida por un nemátodo parasitario, *Ascariasis lumbricoides*, que emigra a través de los pulmones en su etapa de larva. Los huevos de este gusano son eliminados por las heces humanas, contaminando el suelo y permitiendo su paso a la boca de otro sujeto a través de las manos, el agua o los alimentos. Cuando llegan al intestino grueso, las larvas atraviesan la pared intestinal y son transportadas a través de los vasos linfáticos hacia la sangre y los pulmones. Su paso a través de las vías respiratorias produce síntomas precoces como tos, sibilancias y fiebre. Las larvas deglutidas maduran en el yeyuno, donde liberan sus huevos y el ciclo se repite. La infestación intestinal puede producir calambres abdominales y obstrucción. En los niños la migración de los gusanos adultos hacia el hígado, vesícula o cavidad peritoneal puede producir la muerte. Los huevos con capacidad infestante son fácilmente identificables en las heces. El citrato de piperacina, el pamoato de nirantello y el mebendazol son agentes farmacológicos terapéuticos eficaces.

Automatismo.- Conjunto de fenómenos motores automáticos. Se suelen observar acompañando a algunas crisis epilépticas.

Catatónico.- Trastorno caracterizado principalmente por la alteración de los movimientos voluntarios. Los síntomas incluyen catalepsia, negativismo y ecosistemas.

Clónico.- Relativo al aumento de actividad refleja, debido a lesiones de la vía corticoespinal. Se utiliza para referirse a la exageración e hiperexcitabilidad de un reflejo osteotendinoso.

Complejos K.- Son formas ondulantes súbitas y agudas que, a diferencia de los husos de sueño, pueden presentarse sólo durante la etapa 2 del sueño.

Despersonalización.- Trastorno de la conciencia de la vitalidad del yo caracterizado por la sensación de extrañeza o distanciamiento de uno mismo.

Despolarización.- Reducción (hacia cero) del potencial de la membrana de una célula a partir de su potencial normal de reposo, que es aproximadamente 70 microvolts.

Efecto adverso.- Efecto secundario de un medicamento que se produce como consecuencia del mismo mecanismo que determina su efecto terapéutico.

Eficacia.- Capacidad para producir el efecto deseado.

Epilepsia.- Es una afección crónica, de etiologías diversas, caracterizada por la repetición de crisis que resultan de la descarga excesiva de neuronas cerebrales, independientemente de los síntomas clínicos o para clínicos eventualmente asociados.

Farmacocinética.- Se refiere a todos los procesos derivados del traslado del fármaco dentro del organismo, incluyendo su metabolismo.

Farmacodinamia.- Se relaciona con los mecanismos de acción de los fármacos.

Gliosis.- Proliferación de células de la glia dentro del parénquima cerebral, similar a la fibrosis en el resto de los tejidos del organismo, es decir, de carácter cicatricial.

Hiperpolarización.- Aumento en el potencial de membrana de una célula en relación con el potencial normal en reposo. Los potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP) son hiperpolarizaciones.

Homeostasis.- Relativo al equilibrio en la composición del medio interno del cuerpo, mantenido por la rápida captación de los cambios y la respuesta para compensarlos.

Homeotermo.- Se dice del animal de sangre caliente, que por tanto mantiene bastante constante su temperatura, a pesar de los cambios externos.

Husos de sueño.- Son pequeñas explosiones de ondas de 12 a 14 hertz que ocurren entre 2 y 5 veces por minuto durante las etapas 1 a la 4 del sueño.

Ictal.- Que aparece o se presenta bruscamente.

Ictus.- Déficit neurológico focal de aparición aguda, habitualmente debido a un accidente cerebrovascular, de naturaleza isquémica o hemorrágica.

Idiopático.- Se dice que cualquier proceso o síndrome con varias causas posibles conocidas, pero que, en el caso concreto que se estudia, se desconoce la causa específica, porque no se puede demostrar ninguna de las posibles causas.

Interictal.- Relativo o referente al intervalo de tiempo comprendido entre dos episodios de presentación aguda o ictal.

Mioclónica.- Tipo de movimiento anormal involuntario que consiste en sacudidas musculares bruscas y de breve duración que puede englobar a un grupo muscular, a un segmento corporal o ser generalizadas.

Paroxismo.- Elemento que aparece y finaliza de forma brusca. Se utiliza el término para referirse a ciertas ondas características del electroencefalograma.

Paroxístico.- De inicio y final brusco.

Sinapsis.- Unión entre el botón terminal de un axón y la membrana de otra neurona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome Lennox-Gastaut.- Síndrome caracterizado clínicamente por ausencias y crisis acinéticas.

Sistema límbico.- Grupo de regiones cerebrales que incluyen los núcleos tálamico anterior, la amígdala, el hipocampo, la corteza límbica y partes del hipotálamo, así como sus conjuntos de fibras interconectadas.

Tónico.- Que mantiene o es de larga duración. El término se refiere habitualmente a respuestas fisiológicas reflejas o voluntarias de duración prolongada.

REFERENCIAS

Agosti, R., Yasargil, G., Egli, M. Neuropathology of a human hippocampus following long-term treatment with vigabatrin: lack of microvacuoles. *Epilepsy Research*. 1990. 6: 166-170.

Alcaraz, V. Estructura y función del sistema nervioso. Recepción sensorial y estados del organismo. Universidad de Guadalajara. México. 2000. pp. 54-77.

Alvarado, R. Polisomnografía computarizada. En: *Medicina del sueño. Aspectos básicos y clínicos*. Ed. Javier Velásquez Moctezuma. Sociedad Mexicana de Sueño – UAM -1. México. 1997. pp. 251-299.

Arankowsky, G. Las funciones del sueño. En: *Medicina del sueño. Aspectos básicos y clínicos*. Ed. Javier Velásquez Moctezuma. Sociedad Mexicana de Sueño – UAM -1. México. 1997. pp. 235-244.

Argumosa, A., Herranz, J., Arteaga, R., Barrasa, J., Calles, L., Armijo, J. Vigabatrina y alteración del campo visual. *Rev. Neurol.* 1999. 28: 741-745.

Armijo, J., Adin, J. Bases farmacocinéticas para la asociación de antiepilépticos. *Rev. Neurol.* 1997. 25 (Supl. 4): s382-s395.

Armijo, J. ¿Qué fármacos deben seleccionarse en cada tipo de epilepsia? *Rev. Neurol.* 1997. 25: 356-366.

Armijo, J., de las Cuevas, I., Adin, J. Canales iónicos y epilepsia. *Rev. Neurol.* 2000. 30 (Supl. 1): s25-s41.

Arroyo, S., Campistol, J., Comes, E., Comes, E., Fossas, P., Martínez, I., Padro, L. El tratamiento de las epilepsias. Guía terapéutica de la Societat Catalana de Neurologia. Rev. Neurol. 1999. 29:754-766.

Baldy-Moulinier, M. Temporal lobe epilepsy and sleep organization. En: Sleep and Epilepsy. Sterman, M., Shouse, M. y Passount, P. (Eds). Academic Press, New York. 1982. pp.347-359.

Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O., Naquet, R. Evidence suggesting secondary epileptogenic lesions after kainic acid: pretreatment with diazepam reduces distant but not local brain damage. Brain Research. 1979. 165: 362-365.

Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O. Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. Neuroscience. 1980. 5: 515-528.

Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Riche, D., Naquet, R. Electrographic, clinical and pathological alteration following systemic administration of kainic acid, bicuculline and pentetazolate: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. Neuroscience. 1981. 6:1361-1391.

Ben-Ari, Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanism and relevance to human temporal lobe epilepsy. Neuroscience. 1985. 375-403.

Ben-Menachen, E. Vigabatrin. Chemistry, absorption, distribution and elimination. En: Levy R., Mattson R., Meldrum, B., eds. Antiepileptic drugs. 4 eds. New York. Raven Press. 1995. pp. 915-923.

Berger, M., Charton, G., Ben-Ari, Y. Effects of seizure-induced by intra- amygdaloid kainic acid on kainic acid binding sites in rat hippocampus and amygdala. J. Neurochem. 1986. 47: 720-727.

Berger, M., Lassman, H.; Hornykiewicz, O. Limbic seizures without brain damage after injection of low doses of kainic acid into the amygdale of freely moving rats. *Brain Research*. 1989. 489:261-272.

Berger, R., Phillips, N. Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*. 1995. 69:65-73.

Boissard, R, Gervasoni, D., Schmidt, M., Barbagli, B, Fort, P., Luppi, P. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Europe Journal Neuroscience*. 2002. 16 (10): 1959-73.

Brailowsky, S. *Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro*. Ed. Fondo de Cultura Económica. México. 1999. pp.17-61.

Casas-Fernández, C. Datos actuales sobre vigabatrina. *Rev. Neurol*. 2000. 30 (Supl.1): s115-s120.

Cavalheiro, E., Riche, D. Le Gal La Salle, G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*. 1982. 53: 581-582.

Datta, S., Spoley, E., Mavanji, V., Patterson, E. A novel role of pedunculopontine tegmental kainite receptors: a mechanism of rapid eye movement sleep generation in the rat. *Neuroscience*. 2002. 114(1): 157-164.

Dawson, R., Wallace, D. Kainic acid-induced seizures in aged rat: neurochemical correlates. *Brain Research Bulletin*. 1992. 29: 459-468.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DeFelipe-Oroquieta, J., Arellano, J., Alonso, L., Muñoz, A. Neuropatología de la epilepsia del lóbulo temporal. Alteraciones primarias y secundarias de los circuitos corticales y epileptogenicidad. *Rev. Neurol.* 2002. 34 (5): 401-408.

Dudley, S., Hans, O. *Epilepsy and Sep. Physiological and clinical Relationship.* Ed. Dudley, S., Hans, O. Academic Press. New York. 2001.

Eke, T., Talbot, J., Lawden, M. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *Br. Med. J.* 1997. 314:180-181.

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

French, E., Aldinto, C. Schwarz, R. Intrahippocampal kainic acid seizures and local neuronal degeneration: relationships assessed in unanesthetized rats. *Neuroscience.* 1982. 7: 2525-2536.

Gastaut, H., Roger, J., Ovachi, S. An electroclinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia.* 1963. 4: 15-44.

Gil-Marqués, M. El sueño como conducta. *Rev. Neurol.* 1998. 26 (151): 465-469.

Golden, G., Smith, G., Ferraro, T., Reyes, P., Kulp, J., Fariello, G. Strain differences in convulsive response to the excitotoxin kainic acid. *Neuroreport.* 1991. 2: 141-144.

González- Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Romero, R., Huerta, B., Gonzalez, V., Vargas, L., Ayala-Guerrero, F. Effects of oxcarbazepine on behavioral response and neuroanatomical alterations following administration of kainic acid. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2000.43: 35-37.

Halonen, T, Miettinen, R, Toppinen, J, Tuunanen, J., Kotti, T., Riekkinen, P. Vigabatrin protects against kainic acid-induced neuronal damage in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*. 1995. 195(1): 13-16.

Harding, G. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Benefit: risk ratio must be calculated for individual patients. *Br. Med. J.* 1998. 316:232.

Hellier, J., Dudek, F. Spontaneous motor seizures of rat with kainite-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Research*. 1998. 35: 47-57.

Hellier, J., Patrylo, P., Buckmaster, P., Dudek, F. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low dose systemic treatment with kainite: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 1998. 31: 73-84.

Herranz, J., Campos, J. Casas, C., Nieto, M., Arteaga, R., Careaga, J., Rodriguez-Costas, T., Rufo, M. Spanish experience with efficacy and tolerability of vigabatrin in 197 children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1995. 36 (Supl. 3): s103.

Herranz, J. Ventajas e inconvenientes de los nuevos antiepilépticos. *Rev. Neurol.* 1996. 24: 1426-1434.

Herranz, J. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia donde vamos? *Rev. Neurol.* 2004. 38(2): 167-172.

Hobson, A. Neuronal control of sleep. En: *Regulation of sleep and circadian rhythms*. Ed. Turek, F., Marcel Dekker. Inc. New York. 1999. pp. 81-109.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Johnson, L. Effects of anticonvulsant medication on sleep patterns. En: Sleep and epilepsy. Serman, M., Shouse, M., Passouant, P. (Eds) Academic Press. New York. 1982. pp 381-394.
- Jones, B. Basic mechanism of sleep-wake states. En: Kryger, M., Roth, T. Dement, W. (Eds) Principles and practice of sleep medicine 2 ed. Philadelphia: Saunders. 1994. pp.145-162.
- Jung, M., Palfreyman, M. Vigabatrin. Mechanisms of action. En: Levy, R., Mattson, R. Meldrum, B., eds. Antiepileptic drugs. 4 ed. New York: Raven Press. 1995. pp. 903-913.
- Kandel, E. Principios de neurociencias. Ed. Mc. Graw Hill. México. 2001. pp 911-913.
- Kay, D., Blackburn, A., Buckingham, J., Karacan, I. Human pharmacology of sleep. En: Pharmacology of sleep. Williams, R., Karacan, I., Masserman, J. (Eds) John Wiley & sons. New York. 1976. pp.83-210.
- Kramer, G., Scollo-Lavizarri, G., Jallon, P. Vigabatrin (VGB)- associated bilateral peripheral visual field defects : observations in seven patients and a pathophysiological hypothesis. Eur. J. Neurol. 1998. 5 (supl.3): s216.
- Krauss, G., Johnson, M., Paul, S. Electroretinogram (ERG) and ophthalmologic findings in patients treated with vigabatrin. Epilepsia. 1998. 39 (Supl. 6): s72.
- Leach, J., Rao, P., Ahlfat, F. Vigabatrin and visual field defects: is there a link?. Epilepsia. 1998. 39 (supl.6): s58.
- López-Terradas, J. La epilepsia como síntoma. Rev. Neurol. 1999. 28 (Supl.1): 163-166.
- Lothman, E., Collins, R. Kainic acid induced limbic motor seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. Brain Research. 1981. 218: 299-318.

Maggio, R., Liminga, V., Gale, K. Selective stimulation of kainate but not quisqualate or NMDA receptors in substantia nigra evokes limbic motor seizures. *Brain Research*. 1990. 528: 223-230.

Mahowald, M., Schenck, C. REM sleep behavior disorder. En: Kryger, M., Roth, T., Dement, W., (Eds). *Principles and practice of sleep medicine 2 Ed*. Philadelphia: Saunders. 1994. pp 574-588.

Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Franck, G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye- movement sleep and dreaming. *Nature*. 1996. 383: 163-166.

Mattson, R. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology*. 1994. 44: 54-59.

Minecan, D., Natarajan, A., Mercec, M. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002. 25: 899-904.

Nadler, J., Perry, B., Cotman, C. Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 1978. 271: 676-677.

Nadler, J., Perry, B., Gentry, C., Cotman, C., Degeneration of hippocampal CA3 pyramidal cells induced by intraventricular kainic acid. *J. Comp. Neurol*. 1980. 192: 333-359.

Nadler, J., Shelton, D., Perry, B., Cotman C. Regional distribution of 3H-kainic acid after intraventricular injection. *Life Sci*. 1980. 26: 133-138.

Nadler, J. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci*. 1981. 29: 2031-2042.

Nicolau, M., Akaarir, M, Gamundi, A., Gonzalez, J., Rial, R. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology*. 2000. 62: 379-406.

- Peraita- Adrados, M. El sueño como método de estudio de las epilepsias. *Rev. Neurol.* 1999. 28 (supl.1): s20-s22.
- Piredda, S. Gale, K. A crucial epileptogenic site in the deep prepiriform cortex. *Nature.* 1985. 317: 623-635.
- Prince, D., Wong, R. Human epileptic neurons studied in vitro. *Brain Research.* 1981. 210: 323-333.
- Raol, Y., Meti, B. Effects of vigabatrin on sleep-wakefulness cycle in amygdala-kindled rats. *Epilepsia.* 2000.41 (2): 128-131.
- Rogawski, M., Porter, R. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacological Reviews.* 1990. 42: 186-223.
- Roldan, E., Weiss, T. The cycle of sleep in the rat. *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos.* 1962. 20: 152-164.
- Roth, T., Roehrs, T. Sleep organization and regulation. *Neurology.* 2000. 54: 52-57.
- Roubertie, A., Bellet, H., Echenne, B. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction. *Neurology.* 1998. 51 : 1779.
- Rubio, F. Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En: *Epilepsia.* Eds. Feria, A., Martínez, D., Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 1-23.
- Samaritano, M., Gigli, G., Gotean, J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1991. 41: 290-297.

Schwob, J., Fuller, T., Price, J., Olney, J. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injection of kainic acid: a histological study. *Neuroscience*. 1980. 5: 991-1014.

Sharma, A., Khosla, R., Mehta, V., Kela, A. Antiepileptic agents: Newer generation. *Indian Journal of Pharmacology*. 1996. 28: 1-10.

Shkurovich, M., Drucker-Colin, R., Collado, M., Salín-Pascual, R., Reyes, B. Sueño, privación de sueño y epilepsia. En: *Epilepsia* Eds. Feria, A., Martínez, D., Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 335-365.

Shouse, M., Langer, J., Alcalde, O. Ontogeny of feline temporal lobe epilepsy.III : Spontaneous sleep and arousal disorders in amygdala-kindled kittens. *Epilepsia*. 1994. 35(6): 1289-1298.

Sloviter, R., Damiano, B. On the relationship between kainic acid-induced epileptiform activity and hippocampal neuronal damage. *Neuropharmacology*. 1981. 20: 1003-1011.

Solís, H., Bravo, J., Galindo, J., López, E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: *Epilepsia* Eds. Feria, A., Martínez, D., Rubio, F. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México. 1997. pp. 66-81.

Sperk, G., Lassmann, H., Baran, H., Seitelberger, F., Hornykiewicz, O. Kainic acid-induced seizures: dose relationship of behavioral, neurochemical and histopathological changes. *Brain Research*. 1985. 338: 289-295.

Sperk, G. Kainic acid seizures in the rat. *Progress in neurobiology*. 1994. 42: 1-32.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- Timo-Iaria, C., Negrao, N., Schmider, W., Hocino, K., Lobato de Menezes, C., Leme da Rocha, T. Phases and status of sleep in the rat. *Physiology and Behavior*. 1970. 5: 1057-1062.
- Touchon, J., Balde-Moulinier, M., Billiar, M. Sleep organization and epilepsy, In *Epilepsy, sleep. And sleep deprivation* 2nd ed. R. Degan and E.a. Rodin, eds. 1991. New Cork: Elsevier. Pp.273-281.
- Velayos-Jorge, J., Hernández-Roca, J. Moleres-Echavarria, F. Neurobiología del sueño: Ramón y Cajal y la neurociencia actual. *Rev. Neurol*. 2003. 37 (5): 494-498.
- Viteri, C. Avances en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. Primer congreso virtual iberoamericano de neurología, 1998.
- Volcy-Gómez, M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev. Neurol*. 2004. 38 (7): 663-667.
- Wehr, T. A brain-warming function for REM sleep. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 1992. 16: 379-397.
- Wilson, E., Brodie, M. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Chronic refractory epilepsy may have role in causing these unusual lesions. *Br. Med. J*. 1997. 314: 1693.
- Wozniak, D., Stewart, G., Miller, J., Olney, J. Age-related sensitivity to kainate neurotoxicity. *Expl. Neurol*. 1991. 114:250-253.
- Wuerthele, s., Lovell, K., Jones, M., Moore, E. A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Research*. 1978. 149: 489-497.
- Zee, P., Turek, F. Introduction to sleep and circadian rhythms. En: *Regulation of sleep and circadian rhythms*. Ed. Turek, F., Marcel Dekker. Inc. New York. 1999. pp 1-17.

Zepelin, H. Mammalian sleep. En: Kryger, M., Roth, T., Dement, W., eds. Principles and practice of sleep medicine 2 ed. Philadelphia: Saunders. 1994. pp. 69-80.

Zhu, G, Zhong, M, Zhang, J, Zhao, L., Ke, D., Wang, M., Shi, L. Role of basolateral amygdaloid nuclei in sleep and wakeful state regulation. Sheng Li Xue Bao. 1998. 50 (6): 688-692.