



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**“EFECTOS DEL FENOBARBITAL Y LA
VIGABATRINA EN LA RECUPERACIÓN DE
MEMORIAS ESPACIALES EN RATAS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

OCTAVIO ENRIQUE AGUILAR BUSTOS



DIRECTOR DE TESIS: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

CIUDAD UNIVERSITARIA

2005

m349224

Agradezco y dedico este trabajo a la Familia.

Lo dedico también a todos los que tuvieron algo que ver para que pudiera terminar con esto:

A Erick, Fernando, Toño y Ricardo; a Liliana, Laura, Sandra, Adriana, Belem, Evelinne, Nancy, Diana, Orelly, Violeta, Minerva, Carmen, Ana, Azalea, Sandra L., Nancy G. y a Rosario.

Agradezco especialmente al equipo del laboratorio del Dr. Ayala (Graciela, Sandra Azalea y Leonel) por su apoyo y por las facilidades prestadas, del mismo modo agradezco a mis sinodales.

Índice

Resumen.....	3
--------------	---

Capítulo 1

Epilepsia.....	4
Definición de Epilepsia.....	5
Sistema gabaérgico.....	6
Glutamato.....	8
Serotonina.....	11
Canales de calcio.....	11
Canales de potasio.....	12
Canales de sodio.....	12
Canales de cloro.....	12
Mecanismos de la epilepsia.....	13
Tratamiento de las epilepsias.....	14
Dieta.....	15
Estimulación eléctrica.....	15
Cirugía.....	15
Fármacos antiepilépticos.....	16
Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.....	17
Bloqueadores de los canales de calcio.....	19
Bloqueadores de los canales de sodio.....	19
Agonistas de GABA.....	19
Inhibidores de la recaptura de GABA.....	20
Inhibidores de la GABA transaminasa.....	20
Potenciadores de la transmisión gabaérgica.....	20
Bloqueadores de glutamato.....	20
Hormonas Sexuales.....	21

Capítulo 2

Memoria.....	22
Modelos de memoria.....	22
Sistemas de memoria.....	24
Aprendizaje conductual.....	24
Adquisición de habilidades.....	25
Memoria declarativa.....	25
Memoria de trabajo.....	26
Memoria semántica.....	27
Memoria episódica.....	27
Sistema de representación perceptual (PRS).....	27
Memoria de procedimientos o procedural.....	28
La Memoria espacial.....	28
Estructuras asociadas con la memoria.....	30
El Hipocampo.....	31
Tálamo.....	33

Corteza.....	33
Bases fisiológicas de la memoria.....	34
Potenciación a largo plazo (PLP).....	35
Mecanismos del recuerdo.....	36

Capítulo 3

Epilepsia, fármacos antiepilépticos y memoria.....	38
Localización del foco epileptógeno.....	38
Cirugía.....	39
Uso de fármacos.....	39

Capítulo 4

Sección experimental.....	44
Planteamiento del problema.....	44
Objetivo.....	44
Hipótesis.....	45
Método.....	45
Resultados.....	47
Discusión.....	51
Conclusiones.....	57
Referencias.....	58

Resumen

Entre las complicaciones que más frecuentemente acompañan a la epilepsia está el deterioro de funciones cognitivas. Se ha sugerido que los fármacos de reciente generación son menos perjudiciales que algunos clásicos (por ejemplo el fenobarbital). En particular la vigabatrina se ha reconocido como un fármaco que tiene efectos favorables sobre la atención y que no perjudica la memoria. En este trabajo se trató de probar si la vigabatrina también presenta ventajas respecto del fenobarbital cuando se aplican estos fármacos de manera aguda. En esta trabajo se probó su influencia sobre una tarea de recuerdo de información espacial. Se utilizaron 35 ratas macho de la cepa Wistar de 250-300g al inicio del experimento, privadas de alimento para permanecer en el 85 % de su peso, divididas en los grupos: CTRL (Sin ningún tratamiento), SAL (una solución fisiológica de NaCl), PHB (que recibieron 40mg/kg de fenobarbital) y VGB (que recibieron 500mg/kg de vigabatrina) Las ratas fueron entrenadas en un laberinto radial durante 19 días. Tres días después se les evaluó bajo los efectos del fármaco correspondiente, el cuál se administró 2 horas antes de la evaluación. Se evaluaron los desempeños en cuanto a memoria de referencia y latencias para elegir los brazos a visitar. Se encontraron diferencias significativas que sugieren una influencia positiva del fenobarbital sobre la evocación.

Estos resultados podrían sugerir la participación de los receptores GABA_A durante la recuperación de memorias, sin embargo se sabe que los barbitúricos (como el fenobarbital) tienen efectos ansiolíticos. El laberinto radial se coloca elevado del suelo, lo que podría provocar ansiedad en los animales (como en el modelo del laberinto elevado), de tal modo que las diferencias pudieron deberse a la disminución de la ansiedad como un factor importante para un recuerdo favorable.

Capítulo 1

Epilepsia.

La primera descripción de la epilepsia de la que se tiene noticia es la hecha en la antigua Grecia en el texto llamado *Sobre la Enfermedad Sagrada*, escrito por Hipócrates alrededor del año 400 a. C. El estudio científico de este padecimiento se mantuvo ausente hasta el siglo XIX. En 1885 Gowers organizó la primera clasificación de las epilepsias en dos grandes grupos, por un lado estaban las debidas a enfermedad cerebral estructural y por otro las disfunciones cerebrales generalizadas que conducen a la epilepsia (Dudley y Hans, 2001). Gowers también fue el primero en estudiar la relación entre la epilepsia del gran mal y el ciclo vigilia-sueño. Una clasificación de las crisis epilépticas fue hecha por Janz en 1953, al darse cuenta de cierta relación entre la aparición de las crisis y el ciclo sueño-vigilia; distinguió entre dos tipos de crisis, uno dependiente de dicho ciclo y otro independiente o aleatorio (Dudley y Hans, 2001). Fue hasta entrado el siglo XX cuando se desarrolló el concepto de foco epileptógeno a partir de los escritos de John Hughlings Jackson (Mcintosh, 1992).

Durante mucho tiempo la concepción de este padecimiento estaba, como la mayoría de los fenómenos relacionados con la mente y el sistema nervioso, frecuentemente asociada con explicaciones tipo mágico o religioso. Durante mucho tiempo se le consideró como resultado de posesiones demoníacas. O bien como producto de influencia divina, dado que sólo un dios o algún espíritu superior era capaz de hacer que una persona perdiera los sentidos y se convulsionara, del mismo modo sólo un espíritu superior podría suprimir esta influencia, por ejemplo Jesucristo (Mateo 14:20; Marcos 14:29; Lucas 14:43).

Otra explicación basada en influencias externas de las crisis epilépticas se daba durante la Edad Media. En esta explicación se decía que la epilepsia era causa de la influencia de los ciclos lunares, de ahí que se considerara a los epilépticos un tipo de lunáticos. Lo mismo que otros padecimientos de tipo periódico, la epilepsia debía entonces manifestarse sobre todo bajo la influencia de la luz de la luna llena y la aparición de las crisis sería más frecuente durante este periodo (Courville, 1951). Tales concepciones fueron base para que las personas con este padecimiento fueran tratadas con la repulsión y el desprecio propios de los que son temidos. Se dice que también durante la Edad Media fueron considerados por muchos como poseídos por el diablo o como practicantes de brujería.

Un estudio menos basado en el pensamiento mágico sólo fue posible hasta el renacimiento. Fue durante este periodo que los médicos se interesaron en las lesiones producidas en la cabeza como posibles causas de los ataques epilépticos,

además de asociarlas con otras enfermedades. De manera que a partir de entonces se comenzaba a explicar la epilepsia como producto de fenómenos naturales, dejando de lado las interpretaciones mágicas y religiosas. Sin embargo la gente común tardó mucho más en verla como una enfermedad natural (Vasconcelos-Dueñas, 2001).

Las descripciones clínicas de las crisis epilépticas fueron al principio algo complejo de lograr, debido a que sólo se contaba con las descripciones conductuales de dichas manifestaciones. Pero gracias al descubrimiento de la electroencefalografía hecho por Hans Berger en 1929 esta tarea se ha simplificado en cierta medida (Mcintosh, 1992).

Otras técnicas que pueden considerarse de gran utilidad en el estudio de la epilepsia, y en general en el estudio de los padecimientos neurológicos, son las técnicas de neuroimagen. Fue Wilhelm Roentgen a finales del siglo XIX quien aportó la primera herramienta de este tipo (Vasconcelos-Dueñas, 2001). El uso de las imágenes radiológicas, lo mismo que las técnicas de neuroimagen desarrolladas posteriormente cambiaron de manera notable la práctica médica. Particularmente las técnicas de tomografía computarizada, sean por resonancia magnética o por procedimientos de medicina nuclear, han resultado valiosas en gran medida, ya que nos permiten conocer las alteraciones intracraneales que subyacen a algunos tipos de crisis epilépticas.

Definición de Epilepsia.

Actualmente la epilepsia es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una “Afección crónica producida por diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de crisis debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epiléptica) asociadas eventualmente a síntomas clínicos o paraclínicos” (Díaz, 2002).

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) la define como una “condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable” (1989).

En México la Secretaría de Salud (2004) la ha definido como una afección de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes y no provocadas, debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales, asociadas a manifestaciones clínicas.

De acuerdo con estas definiciones se puede concluir que la epilepsia es una manifestación de determinado desorden orgánico en el sistema nervioso y que no se puede hablar de epilepsia cuando se ha presentado una sola crisis. También se puede afirmar que las crisis que aparecen como consecuencia de los efectos de sustancias tóxicas, las que aparecen como producto de algún daño cerebral transitorio, en fin

todas las que no se presenten de manera recurrente y que puedan explicarse por alguna causa transitoria no pueden considerarse crisis epilépticas.

A fin de comprender mejor el fenómeno epiléptico a continuación se explican los mecanismos que desencadenan una crisis epiléptica. Para lo cual es necesario remitirnos primero a los principales sistemas de neurotransmisores, así como a las estructuras celulares que están involucradas en dicho proceso.

Sistema gabaérgico.

El ácido gama-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Se produce a partir del glutamato por acción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Se han identificado al menos dos tipos de receptores para este neurotransmisor, los receptores GABA_A y los GABA_B. Los receptores GABA_A son ionotrópicos, asociados a canales de cloro, los GABA_B son metabotrópicos y controlan canales de potasio.

Los receptores GABA_A postsinápticos se encuentran expresados mayormente en el encéfalo (McKernan y Whiting, 1996) (ver Figura 1).

Fig. 1. Distribución de los principales receptores GABA_A en el cerebro de la rata. (Tomada de McKernan y Whiting, 1996).

Subtipo	Abundancia en el cerebro de la rata (%)	Localización
$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	43	Difundido extensamente en todo el encéfalo. Localizado en interneuronas del hipocampo y corteza y en células de Purkinje cerebrales
$\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$	18	Presente en motoneuronas de la médula espinal y en células piramidales del hipocampo
$\alpha 3\beta n \gamma 2/\gamma 3$	17	Presente en células colinérgicas y monoamérgicas, donde regulan la transformación de acetilcolina y monoaminas.
$\alpha 2\beta n\gamma 1$	8	Presentes en la glía de Bergman y núcleo del sistema límbico
$\alpha 5\beta 3 \gamma 2/\gamma 3$	4	Predominantemente en células piramidales del hipocampo
$\alpha 6\gamma 2$	2	Presente en células granulosas del cerebelo
$\alpha 6\beta \delta$	2	Presente en células granulosas del cerebelo
$\alpha 4\beta \delta$	3	Presente en el tálamo y en giro dentado del hipocampo
Otros	3	Presentes en todo el encéfalo.

Están compuestos de 16 subunidades que se dividen en siete clases: alfa, beta, gama, delta, sigma, epsilon y pi. Lo cual permite un enorme número de isoformas posible,

con varios sitios alostéricos dependiendo de la configuración de las subunidades. Figura 2.

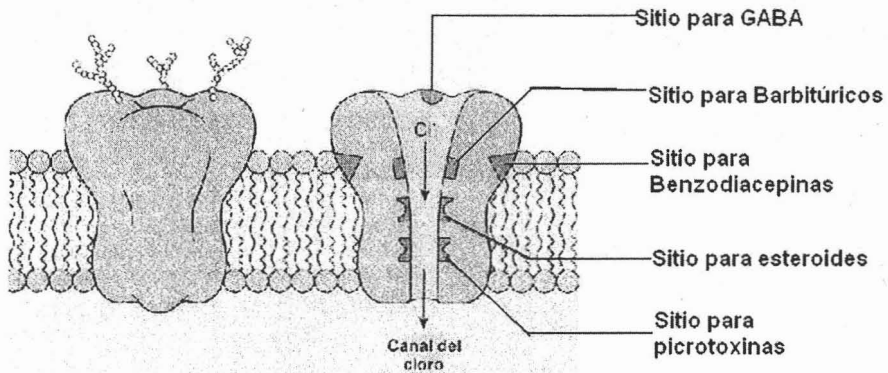


Fig. 2. Modelo estructural del receptor de GABA_A unido al canal de Cl⁻ (tomado de Richard *et al.*, 1999).

La activación de receptores GABA_A conduce a una rápida acción de la transmisión inhibitoria. Dado que estos receptores están asociados a canales de cloro, las concentraciones extracelulares de este ión, afectan la activación de dichos receptores. En las neuronas de animales adultos las concentraciones de cloro son mayores en el exterior que en el interior de la membrana y existe un equilibrio en el potencial de cloro gracias al transportador de cloro/potasio (KCC2) que se localiza en la misma. La falta de este transportador en las neuronas inmaduras puede provocar que ocurra más fácilmente una despolarización mediada por los receptores GABA_A. La hiperpolarización provocada por una estimulación repetida de estos receptores puede ser seguida de un potencial despolarizante, en parte mediado por la acción del KCC2 que expulsa potasio, de manera que bajo ciertas circunstancias los receptores GABA_A pueden mediar excitación en lugar de inhibición (Richard, Olsen y Timothy, 1999).

Los receptores GABA_B se expresan tanto en la pre como en la postsinapsis. Están acoplados a proteínas G y consisten en dímeros formados de subunidades GABA_{B1a}, GABA_{B1b} o GABA_{B2}. La activación de estos receptores resulta en la inhibición de la adenilciclasa, en inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje y en la activación de canales rectificadores interiormente de potasio (GIRKs). El efecto postsináptico de estos receptores es la prolongación de la hiperpolarización. A veces los receptores GABA_B postsinápticos se encuentra apartados del sitio de liberación de neurotransmisor y es necesaria la liberación de múltiples neuronas para que puedan ser activados. La función de los receptores GABA_B presinápticos no sólo es la de regular la liberación de GABA, además de ello intervienen en la inhibición de

liberación de glutamato (Rogers, Twyman y Macdonald, 1994). Al parecer los agonistas de estos receptores tienen efectos que favorecen la aparición de crisis de ausencia. Sus antagonistas suprimen las descargas punta-onda en varios modelos de epilepsia, aunque pueden promover convulsiones en algunos otros (Vergens, Boherer y Simler, 1997).

Otro tipo de receptores para GABA son los conocidos como GABA_C, al parecer están asociados con canales de cloro. Estos receptores son sensibles, además de al GABA, al ácido *cis*-aminocrotónico (CACA) y son insensibles a los fármacos que actúan sobre los receptores GABA_A (Olsen, 2002). Sin embargo, debido a su estructura y al parecido funcional que tienen con los receptores GABA_A el subcomité para las nomenclaturas de la Unión Internacional de Farmacología recomienda que este tipo de receptores sean denominados como un subtipo de los receptores GABA_A (Olsen, 2002).

Glutamato.

Este aminoácido, también llamado ácido glutámico, es el principal neurotransmisor excitatorio en el encéfalo. Este neurotransmisor se forma a partir de la glutammina que procede de la glía por medio de la glutaminasa mitocondrial y a partir de la α -cetoglutarica mediante la aspártico-transaminasa, la glutámico-deshidrogenasa y la ornitinatransaminasa (Armijo, Valdizán, de las Cuevas y Cuadrado, 2002). Actúa en diversos receptores tanto metabotrópicos como ionotrópicos. Dentro de los receptores ionotrópicos están los receptores NMDA y los AMPA/kainato, los receptores metabotrópicos para el glutamato son los conocidos como Glu (Ver figura 3). La neurotransmisión glutamatérgica está involucrada en diversos procesos tales como la epilepsia, las lesiones isquémicas y el aprendizaje mediante su participación en el desarrollo de conexiones sinápticas en el cerebro.

Los receptores no NMDA están asociados a canales permeables al sodio y son responsables de neurotransmisión excitatoria rápida, constan de 4 subunidades (GluR1-4 en los receptores AMPA y GluR 5-7 en los kainato). Los receptores AMPA que carecen de la subunidad GluR2 son también permeables a iones de calcio. Dado que los receptores AMPA regulan la mayor parte de la neurotransmisión excitatoria en el cerebro, funcionan como diana de muchos fármacos antiepilépticos.

Los receptores kainato participan tanto en la pre como en la postsinápsis. En la postsinápsis actúan excitando, mientras que en las neuronas presinápticas regulan la liberación de neurotransmisor, de manera que el papel de su activación no es tan claro, puede funcionar contra la actividad epiléptica o promoverla. Por otra parte el ácido kaínico, agonista de estos receptores, es un potente convulsionante (Dingledine y McBain, 1999).

Los receptores NMDA de glutamato están asociados a canales permeables al calcio y al sodio, están compuestos de múltiples subunidades NR1 combinadas con al menos un subtipo de subunidades NR2 (NR2A, NR2B, etc.) y a veces alguna subunidad NR3. Tienen una alta afinidad tanto por la glicina como por el glutamato, además de por las poliaminas y el zinc (Dingledine y McBain, 1999). Los receptores NMDA son muchas veces influenciados por las concentraciones extracelulares de glutamato, de modo que pueden ser estimulados extrasinápticamente tal como sucede durante una crisis epiléptica. En estos casos la tasa de respuesta del receptor desciende lentamente, conduciendo a una despolarización persistente que puede durar cientos de milisegundos (Dichter y Ayala, 1987).

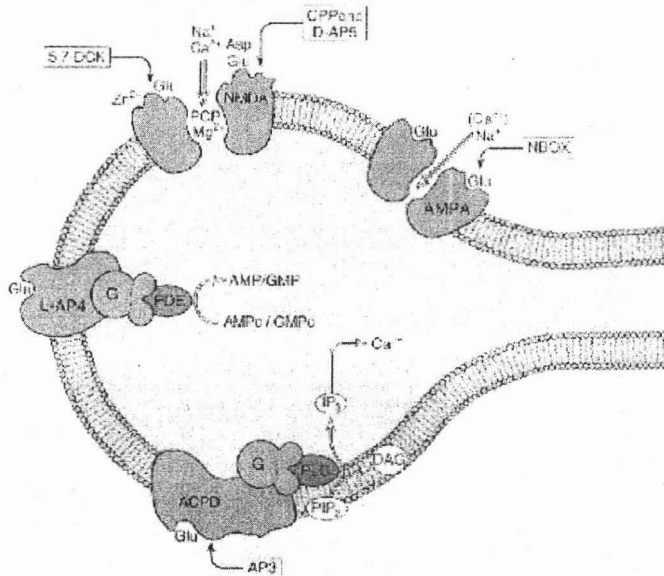


Fig. 3. Vista molecular de 4 tipos de receptores de glutamato. Tomado de Dingledine y McBain, 1999.

El receptor NMDA requiere del enlace simultáneo de dos agonistas para su activación. La activación de los receptores NMDA no necesariamente causa un flujo de iones detectable ya que el canal iónico es bloqueado intermitentemente por Mg^{2+} . De manera que es necesaria una despolarización suficiente para que el canal iónico sea liberado del Mg^{2+} y sea posible el flujo de Ca^{2+} , actuando como un detector de coincidencia. Ver figura 4. La entrada de Ca^{2+} está implicada en procesos de plasticidad sináptica, tales como la potenciación a largo plazo, que está relacionada con funciones como el aprendizaje y la memoria (Kandel, 2001).

Los receptores Glu que se conocen son 8 y se les ha distribuido en 3 grupos. En el grupo I se encuentran los receptores Glu1 y 5 y se asocian al segundo mensajero IP. En el grupo II están los Glu2 y 3, y en el tercer grupo se cuentan los Glu4-8. Los

receptores de los grupos II y III se asocian a un a cascada que involucra al segundo mensajero AMPc. Los receptores Glu han sido encontrados principalmente en la presinápsis (Dingledine y McBain, 1999).

El glutamato y sus agonistas además de ser excitatorios pueden funcionar como neurotoxinas. Existe una relación entre la potencia neurotóxica y la afinidad a los receptores de glutamato. Un ejemplo de la participación de la transmisión glutamatérgica en procesos de toxicidad neuronal se presenta durante el daño neuronal isquémico provocado por anoxia. Durante este evento se provoca una disminución en los almacenes de energía de las células que afectan su metabolismo, las bombas iónicas no pueden funcionar adecuadamente, disminuye la capacidad de las neuronas de mantener el potencial de reposo.

Ilustración esquemática de los receptores NMDA

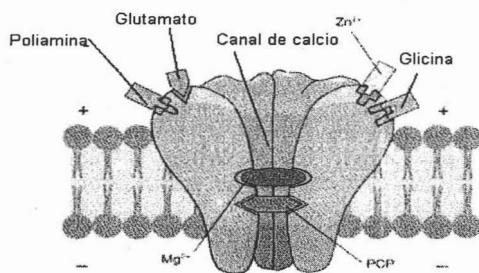


Fig. 4. Receptor NMDA. Para que el calcio pueda entrar a la neurona es necesario que el canal se libere del magnesio que lo bloquea.

La consecuente despolarización produce un potencial de acción y se libera glutamato, el cual activa a los receptores NMDA postsinápticos. La activación de los receptores NMDA permite la entrada de Ca⁺ a través del propio receptor NMDA y de los canales de Ca⁺ sensibles a voltaje. El aumento de calcio intracelular desata una cascada de segundos mensajeros que continúan activos aun después de que el estímulo cesa. La incapacidad de la neurona para regresar al potencial de reposo provoca que esta actividad persista y esto puede conducir a la muerte neuronal (Arzimanoglou, Hirsch, Nehlig, Castelnaud, Gressens y Pereira de Vasconcelos, 2002)

La participación de este neurotransmisor en la epilepsia también es muy relevante. Se ha encontrado que la administración de ácido kaínico produce un animal que presenta pérdida de actividad y movimientos masticatorios, seguidos de actividad

motora compleja y que puede desarrollar crisis generalizadas tónico-clónicas; lo anterior debido a la lesión de neuronas del hipocampo (Granillo, Zaniello y Cristiano, 2001). La administración del propio NMDA por vía intraperitoneal o intravenosa produce ataques clónicos en el ratón, además su aplicación puede producir muerte en estatus epiléptico (Granillo *et al.*, 2001).

Serotonina.

Además de la participación de los neurotransmisores GABA y Glutamato se ha sugerido que la serotonina (5 HT) puede jugar cierto papel en el fenómeno epiléptico. En particular los receptores 5 HT_{1A} han sido reconocidos como participantes en el fenómeno epiléptico (William, 2003). Los receptores que pertenecen a este subtipo tienen diferentes maneras de operar de acuerdo con el área en la que se encuentran, en los núcleos del rafe inhiben a las neuronas serotoninérgicas y disminuyen la liberación de 5 HT, ya que son autoreceptores. Los receptores 5 HT_{1A} postsinápticos que se encuentran en el hipocampo aumentan la neurotransmisión serotoninérgica.

La activación de los receptores 5 HT_{1A} produce una hiperpolarización de la membrana que se relaciona con un incremento en la conductancia al potasio y tiene un efecto anticonvulsivo en diferentes modelos de epilepsia experimental (Okuhara y Beck, 1994). De ahí que ciertos fármacos que inhiben la recaptura de la serotonina (por ejemplo la fluoxetina) tengan efectos anticonvulsivos (Sharma, Khosla, Mehta y Kela, 1996).

Canales de calcio.

Otras estructuras celulares que participan en el desarrollo o en el control de la actividad epiléptica son los diferentes canales iónicos, entre los que se cuentan los que permiten la entrada de calcio a la célula.

El flujo de calcio en una neurona en estado de reposo produce una despolarización parcial en la membrana mientras que facilitando el desarrollo de un potencial de acción, funcionan como marcapasos durante la actividad normal en la neurona, particularmente en el tálamo (Ochoa y Riche, 2002). Los tipos de canales de calcio expresados en el encéfalo son los L, P/Q, N y T. Los canales L, P/Q y N requieren de una despolarización acentuada, mientras que los de tipo T se activan con voltajes bajos (Catterall, 2000).

Los canales tipo L se encuentran principalmente en la postsinapsis, como se inactivan lentamente permiten un flujo sostenido de calcio (Elliot, Malouf y Catterall, 1995). La entrada de calcio a través de canales tipo L está estrechamente relacionada con la expresión de ciertos genes y con la potenciación a largo plazo (Kandel, 2001). Aunque ciertos antagonistas de los canales de calcio tipo L como la nifedipina pueden inhibir la epileptogénesis (Straub, Kohling y Frieler, 2000), en

modelos de crisis no convulsivas fármacos que antagonizan con estos canales han resultado tener efectos pro convulsivos (van Luijtelaaar, Ates y Coenen, 1995).

Los canales tipo N y P/Q se encuentran en los botones sinápticos y regulan la liberación de neurotransmisor (Elliot *et al.*, 1995). Estos tipos de canales están regulados por proteínas G que generalmente están asociadas a receptores GABA_B (Catterall, 2000). De tal manera que el bloqueo de estos tipos de canales interfiere en la liberación de neurotransmisor. El efecto excitatorio o inhibitorio del bloqueo de estos canales depende de su propia localización, existen canales de estos tipos tanto en sinápsis excitatorias (Wheeler, Randall y Tsien, 1994) como en sinápsis inhibitorias (Poncer, McKinney y Gahwiler, 1997).

Los canales tipo T se activan con despolarizaciones pequeñas y se inactivan rápidamente. Estos canales contribuyen a la generación de las descargas punta onda asociadas con las crisis de ausencia, particularmente en el tálamo (McCormick y Contreras, 2001). La hiperpolarización en células tálamo-corticales se acompaña de activación de este tipo de canales, el flujo de calcio que resulta de esto provoca una despolarización que da lugar a un potencial de acción. Los antiepilépticos que actúan sobre estos canales son particularmente útiles en el control de las crisis de ausencia (Ochoa y Riche, 2002).

Canales de potasio.

Otro tipo de canales involucrados en el fenómeno epiléptico es el de los canales para potasio. Actúan en la repolarización o en la hiperpolarización de la membrana neuronal que sigue a un cambio paroxístico de despolarización, sus alteraciones disminuyen la repolarización aumentando la hiperexcitabilidad (Berkovic, 2001 en Armijo *et al.*, 2002).

Canales de sodio.

La función de los canales de sodio es la de producir los potenciales de acción en respuesta a la despolarización parcial de la membrana. La persistente activación de estos canales mantendría la despolarización facilitando las descargas paroxísticas (Berkovic, 2001 en Armijo *et al.*, 2002).

Canales de cloro.

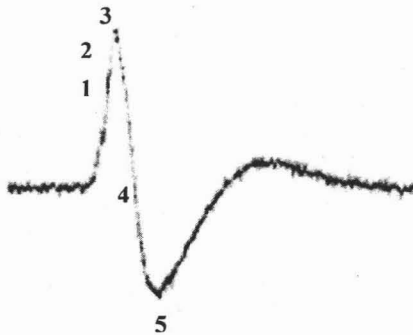
La activación de canales de cloro permite la entrada de este ion a la célula. Esta entrada de cloro es responsable de la fase rápida de la hiperpolarización que se produce durante el cambio paroxístico de despolarización, limitando la extensión de las descargas, un mal funcionamiento de estos canales permitirían que la neurona siguiera disparando descontroladamente (Contreras, 2002).

Mecanismos de la epilepsia.

La epileptogénesis es el proceso mediante el cual un grupo de neuronas se vuelve hiperexcitable, puede ser genético o adquirido. La mayor parte de las epilepsias de origen genético son resultado de canalopatías que afectan a canales iónicos dependientes de voltaje o asociados a neurotransmisores. En otros casos la epilepsia idiopática puede ser la manifestación de alguna alteración degenerativa causada por determinada anomalía genética (Armijo *et al.*, 2002). Entre las causas de epilepsias adquiridas se cuentan las lesiones prenatales graves, los traumas perinatales graves, los traumatismos craneoencefálicos penetrantes o con coma, la encefalitis, la meningitis bacteriana y los tumores (Berkovic, 2001 en Armijo *et al.*, 2002).

Las espigas interictales aparecen cuando un grupo de neuronas disparan de manera sincronizada como consecuencia de las llamadas desviaciones despolarizantes paroxísticas (PDS, por paroxysmal depolarization shift) (Figura 5A), que corresponden a potenciales excitatorios de gran magnitud mediados por receptores no NMDA que permiten una rápida entrada de sodio. Esta despolarización se acentúa por la activación de corrientes dependientes de voltaje, particularmente de calcio y sodio (Dichter y Ayala, 1987).

A



La despolarización de varias neuronas que disparan sincrónicamente produce una espiga en el EEG.

1. La despolarización se produce por potenciales excitatorios mediados por receptores no NMDA. Se acentúa y se sostiene por el flujo de calcio y sodio dependientes de voltaje.
2. Se mantiene por la activación de canales de calcio asociados a receptores NMDA y dependientes de voltaje
3. Fase rápida de la hiperpolarización, inducida por la activación de canales de cloro asociados a receptores GABA_A.
4. La fase lenta de la hiperpolarización se asocia con la activación de canales de potasio dependientes de voltaje y asociados a receptores GABA_B.

B



Cuando no ocurre la hiperpolarización después de la aparición de puntas interictales la actividad paroxística puede propagarse a regiones vecinas y provocar una serie de espigas ictales e incluso una crisis epiléptica.

Fig. 5. Trazo en el EEG durante un cambio paroxístico de despolarización (A) y una serie de espigas ictales (B).

La despolarización se mantiene debido a la activación de canales NMDA, que permiten la entrada de calcio, y a la actividad de canales de calcio dependientes de voltaje; la descarga de alta frecuencia que presentan las células involucradas en este

fenómeno también se debe a estos mecanismos. A dicha despolarización le sigue una hiperpolarización que se manifiesta en EEG como una onda (Contreras, 2002), tiene un componente rápido por activación de canales de cloro asociados a receptores GABA_A y un componente lento por actividad de canales de potasio dependientes de voltaje y asociados a receptores GABA_B. En condiciones normales la hiperpolarización limita la extensión de las descargas, pero si ésta no sucede puede desencadenarse una serie de descargas rítmicas en forma de espigas (Armijo *et al.*, 2002). Ver figura 5B.

No siempre una crisis aparece como consecuencia de la despolarización paroxística. Las modificaciones en la eficacia sináptica producidas por actividad interictal ocasionalmente llevan a la generación de crisis epilépticas. Tanto la depresión dependiente de las sinapsis inhibitoras gabaérgicas como la potenciación debida a las sinapsis glutamatérgicas pueden conducir a la actividad rítmica y sincrónica particular de las crisis (Contreras, 2002).

Los componentes de una PDS pueden variar en función de la proximidad del foco epileptógeno. Mientras que cerca del foco predomina una despolarización sostenida y falta la hiperpolarización, lejos del foco la despolarización es de menores duración e intensidad y la hiperpolarización es más prolongada (Armijo *et al.*, 2002).

Para que se presente una espiga observable en el EEG es necesario que las neuronas que presentan PDS recluten a neuronas normales tanto dentro del foco como de los alrededores (Armijo *et al.*, 2002).

Una vez revisado el proceso mediante el cual se producen las crisis epilépticas podemos hablar de los fármacos que se han utilizado para el tratamiento y control de esta enfermedad, así como de sus mecanismos de acción. Antes de ello se mencionan algunos métodos alternativos o complementarios al farmacológico.

Tratamiento de las epilepsias.

Con base en las concepciones que sobre la epilepsia se ha tenido a lo largo de la historia se han utilizado varias estrategias para combatirla igualmente erróneas e ineficaces, tales como el uso de amuletos, el rezo de Avemarías (Courville, 1951), la quema de los enfermos, entre tantas otras (Sánchez, 1991). Sólo hasta épocas recientes se ha logrado el implemento de tratamientos aceptablemente eficaces.

En general existen cuatro principales formas para reducir las crisis epilépticas. Estos son el uso de fármacos antiepilépticos, el seguimiento de una dieta cetogénica, la estimulación neuroeléctrica y la cirugía, aunque es posible que se utilicen combinaciones de algunas de ellas.

Dieta

En realidad la primera opción que se considera es el uso de fármacos, pero si se nota que esto no funciona es posible que se recomiende al paciente una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono y proteínas (Arroyo, 1999). Aunque no se sabe a ciencia cierta cuáles son los mecanismos mediante los cuáles es capaz de controlar las crisis epilépticas, se piensa que la cetonemia presencia de cuerpos cetónicos en la sangre resulta de la oxidación de ácidos grasos durante el ayuno que después son transformados en los propios cuerpos cetónicos (acetoacetato y betahidroxibutirato) que entran al torrente sanguíneo; estos cuerpos cetónicos pasan después al flujo sanguíneo cerebral en donde se supone que mejoran el metabolismo y las reservas energéticas, lo que produce una resistencia a las crisis epilépticas (Porras y Gutiérrez, 2002).

La dieta cetogénica puede ser una alternativa o utilizarse como complemento de la terapia farmacológica. Siempre ha de estar supervisada por un médico o un dietista competente y debe ajustarse a las necesidades de cada paciente. Algunos problemas con este método son la ocurrencia de retrasos en el crecimiento y deficiencias nutricionales, además de que el aumento de ácido úrico en la sangre puede producir cálculos en los riñones (Arroyo, 1999).

Estimulación eléctrica.

Otro método que se ha estado utilizando en años recientes ha sido el la estimulación eléctrica. Cuando se utiliza esta técnica se colocan electrodos a través de trépanos con ayuda del estereotáxico. Se debe estar seguro de la localización de los electrodos para lo cual se hace uso de potenciales electrocorticales evocados (Velasco, Jiménez y Márquez, 1996). Este procedimiento ha demostrado disminuir o incluso suprimir por completo las crisis por periodos de hasta dos años (Velasco *et al.*, 1996 y Velasco, Velasco, Velasco, Menez y Rocha, 2001). La eficacia de este tratamiento se ha asociado con aumentos en las concentraciones de GABA y una disminución de la pérdida de neuronas en las áreas estimuladas (Cuellar-Herrera, Velasco, Velasco, Velasco, Jiménez, Orozco, Briones y Rocha, 2004).

Cirugía.

En los casos de epilepsias de difícil control, es decir, cuando el paciente no responde adecuadamente a la terapia farmacológica o a alguno de los métodos antes mencionados se opta por extirpar la parte del cerebro en la que se encuentra el foco epileptógeno. Una de las complicaciones que presenta esta alternativa es la deficiencia o la pérdida de las funciones en las que la región extirpada se encontraba involucrada (por ejemplo, Abrahams, Pickering, Polkey y Morris, 1997 y Pillon, Bazin, Deweer, Ehrle, Baulac y Dubois, 1999)

Fármacos antiepilépticos.

El tratamiento de las epilepsias comienza con la prescripción de fármacos antiepilépticos, se comienza con monoterapia y con dosis estandarizadas. No se recomienda comenzar un tratamiento farmacológico después de una sola crisis sino hasta después de una segunda. Es necesario además tomar en cuenta los resultados de pruebas complementarias como el electroencefalograma, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética. También es necesario individualizar el tratamiento en función de los factores de riesgo de cada paciente (Arroyo, 1996).

Un fármaco antiepiléptico es aquella sustancia que después de administrarse durante un periodo prolongado, disminuye la incidencia o la severidad de las crisis que presentan los pacientes con epilepsia (Macdonald y Meldrum, 1996).

El primer logro del siglo XX en el desarrollo de antiepilépticos fue la síntesis del Fenobarbital reportada por Hauptmann en 1912, aunque antes de esto el bromuro de potasio era considerado la opción de tratamiento para las crisis epilépticas (Cereghino y Penry, 1995).

Más tarde Putman y Merritt en 1938 (Cereghino y Penry, 1995) se encargaron de ofrecer al mundo la fenitoina. La comercialización de este fármaco además de ofrecer una alternativa para el tratamiento de la epilepsia, provocó que los laboratorios se dieran cuenta de que invertir en investigación sobre fármacos antiepilépticos podría ser rentable.

Algunos años después, en 1946, fue propuesta la Tridiona. Este fármaco, que era utilizado originalmente como analgésico, demostró ser eficaz primero controlando crisis inducidas en ratas y después contra las crisis de ausencia en humanos (Richards y Perlstein, 1946).

Muchos otros fármacos fueron desarrollados o incluidos como controladores de las crisis durante la segunda parte del siglo pasado, entre ellos podemos contar al clonacepam, la carbamacepina y al ácido valproico.

La nueva generación de antiepilépticos, aunque no ha sustituido a los fármacos clásicos si parece ofrecer una mayor gama de alternativas, además de ofrecer ciertas ventajas en comparación con los clásicos, en algunos casos, aunque en otros sólo se recomiendan como complemento en multiterapia (Cereghino y Penry, 1995).

En el periodo comprendido entre 1978 y 1992 las principales alternativas para el tratamiento de la epilepsia eran el fenobarbital, la fenitoina, la primidona, la carbamacepina el valproato y la etosuximida. Se considera como la nueva generación de fármacos antiepilépticos al grupo de fármacos que han sido aprobados después de 1993. El primero de éstos nuevos antiepilépticos fue el felbamato, utilizado en monoterapia en crisis tónico clónicas y en crisis parciales, además de utilizarse en terapia adjunta en el síndrome de Lennox-Gastaut; el cual

tuvo que salir del mercado debido a que su uso se asociaba con anemia (Roussó, Cordero, Rodríguez, Suárez y Alonso, 2003). Otros de los llamados nuevos fármacos antiepilépticos son la lamotrigina, el topiramato, la gabapentina, la vigabatrina, la tiagabina, la oxcarbacepina, el levetiracetam y la zonizamida. Estos fármacos presentan un menor potencial de interacciones farmacológicas. Particularmente la vigabatrina, la lamotrigina, la gabapentina, y la tiagabina no presentan inhibición o inducción enzimática significativa (Roussó *et al.*, 2003).

Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

En general los fármacos que se utilizan como antiepilépticos pueden clasificarse en dos categorías (Davies, 1995; Macdonald y Kelly, 1995 y Mercade-Cerda, 1996). Por un lado están aquellos cuyo mecanismo de acción consiste en la facilitación de la transmisión gabaérgica. El otro grupo es el de los que bloquean algún tipo de canal neuronal, particularmente los canales de sodio o los de calcio.

Los antiepilépticos clásicos actúan en una de las siguientes maneras: sobre los canales de sodio, favoreciendo la inhibición mediada por el receptor GABA_A (barbitúricos y benzodiazepinas) o sobre canales de calcio tipo T (valproato y etosuximida) (Mercade-Cerda, 1996). Dentro de la nueva generación de fármacos antiepilépticos otros mecanismos son los que se presentan. La vigabatrina, por ejemplo ejerce su acción antiepiléptica inhibiendo irreversiblemente a la enzima de degradación del GABA (la GABA-T) (Jung y Palfreyman, 1996). Otros anticonvulsivos son los que reducen la respuesta mediada por los receptores NMDA, como el APH (ácido 2-amino,7-fosfonoheptanoico), el APV (ácido 2-amino,5- fosfonovalérico) (Sharma, Khosla, Mehta y Kela, 1996).

Existen también fármacos que actúan abriendo canales de potasio (cromakalim y RP 49356) o inhibiendo la recaptura de serotonina (fluoxetina) (Sharma *et al.*, 1996).

Estos mecanismos que interrumpen o previenen las crisis epilépticas también han sido señalados como responsables de daño neuronal. Se ha reportado que el bloqueo de los receptores NMDA o la activación de los receptores A de GABA pueden desencadenar la muerte apoptótica en el cerebro de roedores inmaduros (Ikonomidou, 1999, 2000, citado por Bittigau, 2002).

A continuación se muestran algunos de los fármacos antiepilépticos más utilizados así como los mecanismos mediante los cuales controlan las crisis epilépticas. Figura 6.

Fármaco	Efecto en la neurotransmisión
Fenobarbital (PHB)	Incrementa las corrientes de cloro provocadas por GABA incrementando la duración de apertura de los canales, puede incluso activarlos en ausencia de GABA. Reduce las corrientes de calcio tipos L y N. También bloquea a los receptores AMPA de glutamato.
Fenitoina (PHT)	Bloquea el flujo de sodio, bloquea el flujo de calcio tipo L. Bloquea la respuesta de los receptores NMDA. Incrementa la concentración de GABA. Decrementa la potenciación postetélica.
Carbamacepina (CBZ)	Bloquea el flujo de sodio, bloquea ligeramente el flujo de calcio tipo L. Bloquea el flujo en receptores NMDA.
Etosuximida	Reduce el flujo de calcio en canales tipo T.
Valproato (VA)	Bloquea la corriente de sodio y ligeramente a la de calcio T.
Gabapentina (GBP)	Incrementa la síntesis de GABA y su liberación, protege contra la neurotoxicidad provocada por glutamato. Reduce las corrientes de calcio L.
Lamotrigina (LTG)	Bloquea el flujo de sodio. Incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro. Disminuye la liberación de glutamato.
Oxcarbacepina (OXC)	Bloquea el flujo de sodio, inhibe el disparo repetido y sostenido.
Tiagabina (TGB)	Inhibe la recaptura de GABA bloqueando a su transportador.
Topiramato	Tiene un efecto inhibitorio sobre la conductancia de sodio, disminuye la aparición espontánea y la frecuencia de los potenciales de acción, inhibe los receptores AMPA y eleva los niveles de GABA.
Vigabatrina (VGB)	Incrementa las concentraciones de GABA por medio del bloqueo irreversible de la GABA transaminasa.
Zonisamida (ZNS)	Bloquea las corrientes de sodio y de calcio a través de canales T.
Benzodiacepinas	Incrementan la neurotransmisión inhibitoria uniéndose a los receptores GABA-A e incrementando la frecuencia de apertura de sus canales asociados (Cl ⁻)

Fig. 6. Mecanismos de los fármacos antiepilépticos.

Bloqueadores de los canales de calcio.

Los canales de calcio facilitan el desarrollo de los potenciales de acción de manera que un fármaco que interfiera con su actividad dificultará el desarrollo de estos potenciales. En particular los canales de calcio tipo T se han relacionado con la aparición de las crisis de ausencia.

La etosuximida es un fármaco muy útil en el control de las crisis de ausencia. Suefecto se debe, por los menos en parte a que reduce el flujo de calcio en los canales tipo T (Coulter *et al.*, 1989), la zonisamida también actúa sobre los canales tipo T (Ochoa y Riche, 2002). Algunos otros fármacos han sido propuestos como antagonistas de los canales de calcio tipo L, entre ellos están la carbamacepina (Ambrosio *et al.*, 1999), la fenitoina (van Luijtelaa *et al.* 1995) y el topiramato (Zhang, Velumian y Jones, 2000). El fenobarbital también bloquea el flujo en los canales tipo L y de los tipo N (Prichard y Ransom, 1995).

Bloqueadores de los canales de sodio.

Este es el mecanismo más común de los fármacos antiepilépticos. El bloqueo tanto pre como postsináptico de los canales de sodio conduce a la estabilización de la membrana, previene la potenciación postetánica, limita el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y reduce que las crisis se extienda a otras áreas (Ochoa y Riche, 2002). Entre los fármacos que actúan por medio de este mecanismo están la carbamacepina, fenitoina, fosfenitoina, oxcarbacepina, lamotrigina, y la zonisamida.

Agonistas de GABA.

El sistema gabaérgico puede incrementar su actividad mediante la activación de receptores GABA_A, por medio de bloqueo de la recaptura de GABA, inhibiendo el metabolismo del GABA por medio de la GABA transaminasa o aumentando la síntesis de GABA.

Los receptores GABA_A tienen múltiples sitios de unión, existen lugares para benzodiazepinas, para barbitúricos y para otras sustancias como la picrotoxina, la bicuculina y neuroesteroides. Aunque los lugares de unión para estas distintas sustancias son diferentes, el efecto clínico es en general el mismo. Las benzodiazepinas más utilizadas como antiepilépticos son el loracepam, el diacepam, el clonacepam y el clobazam. Entre los barbitúricos utilizados para controlar crisis epilépticas están el fenobarbital y la primidona. Estos fármacos se unen a un lugar de unión para barbitúricos localizado en el receptor GABA_A, prolongando la apertura de los canales de cloro (Ochoa y Riche, 2002).

Inhibidores de la recaptura de GABA.

Existen por lo menos cuatro transportadores de GABA que intervienen en la recaptura de éste neurotransmisor, llevan al GABA del espacio sináptica hacia neuronas o a células gliales. La inhibición de estos transportadores provoca el aumento de la cantidad de GABA disponible en el espacio sináptico, lo cual prolonga los potenciales postsinápticos inhibitorios. La tiagabina y el ácido nipecótico son inhibidores de los transportadores de GABA (Ochoa y Riche, 2002).

Inhibidores de la GABA transaminasa.

El neurotransmisor GABA es catabolizado por la enzima GABA transaminasa (GABA-T). La vigabatrina inhibe a esta enzima de manera irreversible, aumentando las concentraciones de GABA (Jung y Palfreyman, 1995).

Potenciadores de la transmisión gabaérgica.

Fármacos como el valproato y la gabapentina tienen efectos sobre la GAD (enzima que convierte el glutamato en GABA). Además de este mecanismo el valproato bloquea los canales de sodio durante el disparo sostenido presentado en las crisis. La gabapentina tiene además un leve efecto como antagonista competitivo de la GABA-T (Ochoa y Riche, 2002).

Bloqueadores de glutamato.

El glutamato y el aspartato son los principales neurotransmisores excitatorios en el cerebro. Existen al menos 5 lugares de unión para el glutamato: el sitio NMDA, el kainato, el AMPA, el de glicina, y los receptores metabotrópicos de 7 subunidades (GluR 1-7). Los receptores AMPA y kainato están asociados a canales transmembranales que permiten el flujo de sodio y pequeñas cantidades de calcio. Los receptores NMDA controlan canales que permiten la entrada de calcio en cantidades mayores, cuando se libera del magnesio que lo bloquea. El sitio para glicina sirve para facilitar la apertura del canal asociado a receptor NMDA. Y finalmente, los receptores metabotrópicos, que se asocian a cascadas de eventos que involucran segundos mensajeros (Ochoa y Riche, 2002).

Fármacos que tienen acción sobre receptores de glutamato son el felbamato, la carbamacepina y el topiramato.

Hormonas Sexuales.

La progesterona puede funcionar como un anticonvulsivo natural incrementando la conductancia al cloro en los receptores $GABA_A$ y disminuyendo la respuesta excitatoria al glutamato. Los estrógenos pueden actuar como promotores de las convulsiones reduciendo la conductancia al cloro (Ochoa y Riche, 2002).

Capítulo 2

Memoria.

Dada la diversidad y complejidad de respuestas que los seres humanos deben emitir para desenvolverse adecuadamente dentro de su ambiente, el aprendizaje y la memoria resultan fundamentales. Si sólo se contara con el repertorio que la herencia genética nos ofrece nuestras posibilidades de éxito serían limitadas. Del mismo modo la pérdida o las deficiencias en estas funciones resultan invariablemente en decrementos en la calidad de vida de las personas que los sufren. Para entender a esta función se han propuesto diferentes modelos. A continuación se mencionan brevemente algunos de los modelos, así como los sistemas de memoria utilizados en la actualidad.

Modelos de memoria.

Uno de los modelos más utilizados para entender el fenómeno de la memoria ha sido el de Atkinson y Shiffrin (1968). En el que se propone que la memoria se aloja en distintos almacenes, cada uno de estos tiene características particulares. Los almacenes que se proponen en este modelo son uno de memoria sensorial, otro llamado memoria de corto plazo y un último denominado memoria de largo plazo. La memoria sensorial aloja la información adquirida mediante los estímulos sensoriales. Este reservorio es limitado, de modo que la información permanece durante muy poco tiempo. El concepto de memoria de corto plazo se refiere al almacén de la información que se ha conservado en la memoria sensorial mediante la repetición. La memoria de largo plazo recibe lo que se ha guardado en la memoria de corto plazo para retenerlo permanentemente. Ver figura 7.

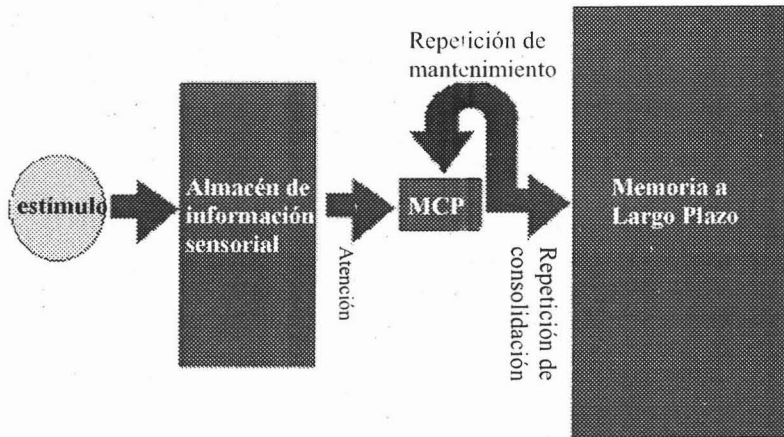


Figura 7. En el modelo de Atkinson y Shiffrin la información sensorial es primero almacenada en un reservorio de cortísima duración (Memoria sensorial), la información sostenida sobre esta información provoca que ésta sea trasladada hacia la memoria a Corto Plazo (MCP) en donde es mantenida gracias a la repetición. Si la información sigue repitiéndose y resulta significativa, pasa al almacén llamado Memoria a Largo Plazo.

Baddeley (1999) complementa el modelo de Atkinson y Shiffrin sustituyendo el concepto de memoria sensorial por el de memoria de trabajo. Este sistema de memoria procesa la información que para el organismo es relevante de manera transitoria. Además de esta diferencia Baddeley sugiere que no es necesario el procesamiento de la información en el primer reservorio (memoria de trabajo) para que ésta se transfiera a una memoria permanente.

Hoing (1978) propone otro concepto interesante, es el de memoria de referencia. Este autor hace una distinción entre la memoria de referencia y la memoria de trabajo tomando en cuenta el tipo de información que es procesada. Mientras que en la memoria de trabajo la información se procesa de una manera activa en relación con sus características cambiantes, en la memoria de referencia se aprende asociaciones entre por lo menos dos estímulos o entre respuestas y estímulos que le prosiguen y que son permanentes. Una vez que se han establecido estas asociaciones pasan a formar parte de la memoria de referencia, o de la *permanencia de una estructura psicológica adquirida*.

En la actualidad se acepta que en el proceso de almacenamiento de la memoria no es esencial el tránsito de la información por un almacén de muy corta duración, para después pasar a otro de corto plazo y finalmente establecerse en un reservorio de largo plazo. Más bien se reconocen distintos sistemas en los que la información se almacena y se procesa de acuerdo con sus características y con los procesos particulares del propio tipo de memoria (Bower 2000).

Sistemas de memoria.

Un sistema de memoria es un conjunto de procesos interrelacionados que consta de las tres fases de la memoria: adquisición, consolidación y recuperación o evocación (Tulving, 1984 en Schacter, Anthony y Buckner, 2000). En la clasificación de Squire existen dos sistemas de memoria: la memoria declarativa y la no declarativa (Squire y Zola, 1996). En la memoria declarativa se almacenan todos los conocimientos de los cuales podemos dar cuenta. La memoria no declarativa está formada por las habilidades, destrezas y hábitos. Dentro de la memoria no declarativa encontramos la habituación, la sensibilización, el condicionamiento, los hábitos y las destrezas. Por otra parte la memoria declarativa se divide en semántica y episódica. Ver figura 8.

No declarativa			Declarativa	
No asociativa	Procedural	Priming	Semántica	Episódica
Habituaación	Hábitos destrezas			
Sensibilización	Condicionamiento			

Fig. 8. Clasificación de tipos de memoria de Squire.

Aprendizaje conductual.

Dentro de esta categoría entran los procesos de aprendizaje asociativo y no asociativo. El primero es el que resulta de la presentación repetida de dos eventos relacionados en el tiempo (Aguado-Aguilar, 2001). Aquí se incluye al condicionamiento operante y al condicionamiento pavloviano.

En el condicionamiento operante se aprenden relaciones entre conductas que operan en el ambiente y consecuencias a dichas conductas. La presencia de una determinada conducta puede ser influida por su consecuencia en dos sentidos, puede disminuirse su frecuencia o bien aumentarse. Se la puede disminuir a través del castigo si después de emitirse se presenta un estímulo aversivo; o bien puede disminuirse cuando la consecuencia simplemente no es gratificante (extinción). Otra manera de disminuir una respuesta se presenta cuando se refuerza una conducta excluyente de la conducta que se pretende disminuir.

Si se pretende aumentar la frecuencia de una conducta existen al menos dos caminos, se puede lograr presentando un estímulo gratificante después de la emisión de la conducta (reforzamiento positivo), o presentarse un estímulo aversivo cuando no se presente la conducta cuya frecuencia se desea aumentar (reforzamiento negativo).

El condicionamiento clásico o pavloviano existe cuando un estímulo que provoca determinada respuesta se acompaña de otro estímulo originalmente neutro, después de suceder esto en repetidas ocasiones el estímulo originalmente neutro será capaz de provocar la determinada respuesta.

El aprendizaje no asociativo es el que se produce cuando cambia la capacidad de respuesta en los circuitos reflejos. La habituación y la sensibilización son dos formas de este tipo de aprendizaje. En la habituación se produce una disminución en la intensidad de la respuesta después de una estimulación repetida, disminuye la eficacia sináptica de estas vías ante la presentación reiterada de un estímulo inocuo (Kandel, 2001). La sensibilización es el proceso en el que a partir de un estímulo nocivo se produce un aumento en la magnitud de la respuesta relacionada con ese estímulo.

Adquisición de habilidades.

A este rubro pertenecen el conjunto de procedimientos y habilidades que se adquieren con la práctica y que su ejecución no requiere necesariamente de su evocación conciente, puede dividirse en tres clases: el aprendizaje motor, el sensorial y el que pertenece al ámbito cognitivo (Aguado-Aguilar, 2001).

Memoria declarativa.

La memoria declarativa puede dividirse en dos: en semántica y en episódica. El concepto de memoria semántica se refiere a la información objetiva que recibimos del mundo, tal como datos y fechas. La memoria episódica es aquella en la que se guardan los recuerdos relacionados con nuestras experiencias subjetivas. Una diferencia particular entre estos dos tipos de memoria es el hecho de que la memoria episódica depende del contexto espacial y temporal, de manera que si nos ubicamos en un contexto en el cual adquirimos alguna memoria de este tipo, esto activará el recuerdo; mientras que la memoria semántica es independiente del contexto (Aguado-Aguilar, 2001). Un ejemplo de memoria semántica es cuando recordamos fechas significativas de la Historia, es información que no obtenemos de la propia experiencia, sino como datos objetivos.

A decir de Tulving (Schacter *et al.*, 2000), lo que distingue a un sistema de memoria de otro es el tipo de información que cada uno procesa, dado que son diferentes los principios por los que se rige cada uno y las redes neuronales que los subyacen también son distintos. Aunque en cada uno rigen principios diferentes los mecanismos que operan son los mismos. Es decir, que en cada sistema de memoria existen los mecanismos de adquisición, consolidación y recuperación. La adquisición o codificación, es la etapa en la que se recibe la información. La

segunda etapa es la consolidación o retención, en la que la información es transferida a un reservorio relativamente permanente. Y finalmente está la evocación o recuperación etapa en la que la información es recordada.

Existen cinco grandes sistemas de memoria a saber: la memoria de trabajo, la memoria semántica, la memoria episódica, el sistema de representación perceptual y la memoria de procedimientos o procedural (Schacter *et al.*, 2000).

Memoria de trabajo.

La memoria de trabajo es la que permite el almacén temporal y mantenimiento de información que puede servir de guía a nuestro comportamiento, además de mediar el manejo de esta información para la realización de operaciones cognitivas. De acuerdo con el modelo tripartita (Baddeley, 1984 en Schacter *et al.*, 2000) de la memoria de trabajo esta se divide en lo que llamamos el ejecutivo central y en dos subsistemas al servicio de éste que se conocen como el bucle fonológico y el bloc de notas visoespacial.

El bucle fonológico almacena temporalmente mediante la repetición de representaciones fonológicas. El bloc de notas visoespacial cumple una función parecida sólo que con imágenes, además de almacenar temporalmente la localización de los estímulos en el espacio visual.

El ejecutivo central es un sistema de supervisión atencional de capacidad limitada que coordina la operación de los subsistemas a su servicio, además de mediar la utilización de la información contenida en éstos

Existen dos componentes del subsistema de bucle fonológico, uno es el mecanismo de repetición y el otro el de almacenamiento fonológico. Se ha propuesto que el sustrato neuroanatómico del mecanismo de repetición fonológica está en el área de Broca (parte inferior del giro prefrontal izquierdo), en conjunto con las cortezas suplementarias motora y premotoras, además de la corteza cerebelar.

Las áreas del cerebro involucradas particularmente en el mantenimiento de la información visual y espacial en la memoria de trabajo se localizan en la corteza prefrontal inferior derecha. Al parecer después de algunos momentos la actividad cambia al lado izquierdo, lo que se ha interpretado como un cambio en la estrategia de memoria; lo que primero era información visual se convierte a palabras que son repetidas para mantener la información. La actividad del hipocampo se relaciona también con el mantenimiento de la representación de objetos en la memoria de trabajo. Las regiones que se han propuesto como responsables de esta función han sido las áreas ventrolateral y dorsolateral de la corteza prefrontal. La región ventrolateral se relaciona con el mantenimiento y la evaluación de las representaciones contenidas en la memoria de trabajo, mientras que la región dorsolateral está involucrada con el monitoreo y el uso de esas representaciones (Schacter *et al.*, 2000).

Memoria semántica.

Como ya se apuntó anteriormente la memoria semántica se refiere al conocimiento objetivo que las personas tienen del mundo en un amplio cuerpo de información organizada que incluye hechos, conceptos y vocabulario.

El almacenamiento de este tipo de información provoca la activación de diferentes áreas del cerebro. La particularidad de las áreas activadas está en función de la categoría perceptual con la que se reconozcan los estímulos que cuya representación ha de almacenarse. Así pues, si se almacena información sobre herramientas y lo que la persona codifica son las funciones de los objetos que reconoce como herramientas, se activarán áreas relacionadas con el lenguaje. Si se quiere almacenar nombres de animales la estrategia tal vez sea reconocer diferencias físicas entre los animales, entonces se activarán regiones occipitales.

El recuerdo de información semántica puede activar por un lado el área de Broca (involucrada en el acceso fonológico, en la supervisión y en la evaluación de la información durante esta etapa) y por el otro la extensión anterior y ventral de la corteza prefrontal inferior. La corteza prefrontal inferior se activa para mantener el recuerdo y para evaluar la información semántica almacenada a largo plazo (Schacter *et al.*, 2000).

Memoria episódica.

Dos son las fases de la memoria para las experiencias subjetivas, la codificación y el recuerdo. En la codificación se nota la actividad de la corteza prefrontal, la corteza frontal inferior izquierda (que también se activa durante el recuerdo de esta información) presenta una actividad mayor cuando se codifica información para la memoria episódica que cuando se codifica información de otro tipo. La activación de la corteza frontal derecha se asocia con la codificación de información no verbal, como rostros. Cuando se realiza el esfuerzo por recordar información guardada en la memoria episódica la parte del cerebro que se activa es la corteza prefrontal anterior derecha (Schacter *et al.*, 2000).

Sistema de representación perceptual (PRS).

Este sistema consiste en un cúmulo de módulos de información perceptual que opera sobre la forma y la estructura de objetos y palabras. El principal interés de los que estudian este sistema está en el fenómeno de priming, es decir, en el mejoramiento en la capacidad para reconocer un objeto después de su presentación previa.

Este fenómeno (el priming) se asocia con la disminución del flujo sanguíneo en la corteza visual extraestriada (Schacter *et al.*, 2000).

Memoria de procedimientos o procedural.

Almacena la información adquirida sobre procedimientos y habilidades. Durante la codificación, cuando se comienza a aprender una nueva tarea se requiere de una gran participación de la corteza prefrontal de las regiones premotoras, a medida que la realización de la tarea se vuelve cada vez más automática la actividad cerebral va cambiando de lugar. El cambio de sitio de la actividad cerebral está en función la naturaleza de la tarea (Schacter *et al.*, 2000).

La Memoria espacial.

De acuerdo con la teoría de los mapas cognitivos (Tolman, 1948) una vez que determinado ambiente se va volviendo familiar, se va formando una representación del mismo en el cerebro. Esta representación se constituye por el listado de las relaciones topográficas de determinadas pistas que por alguna razón resultan sobresalientes para el sujeto cuyo mapa mental está formándose. Las relaciones topográficas se establecen en dos maneras. Una de ellas es el sistema allocéntrico, en el que se registra la posición de un punto determinado arbitrariamente, el cual se tomará como referencia para las demás pistas en el ambiente que se está aprendiendo. La otra manera de establecer las relaciones entre las diferentes pistas es el sistema de integración de la ruta, en el cual el punto principal de referencia es el punto de partida, de manera que las localizaciones se determinaran en su relación con dicho punto.

Mientras que el sistema allocéntrico esta basado en pistas visuales, el sistema de integración de la ruta está formado por la información proveniente de los propioceptores de los miembros y del sistema vestibular (información idiotética). Los animales bajo condiciones normales utilizan ambos sistemas de orientación, solo que en ausencia de luz o de pistas visuales solo se puede usar la información idiotética (Alyan y Jander, 1994). Ver figura 9.

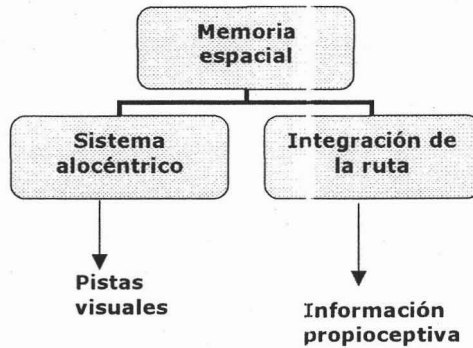


Figura 9. La información que hace posible la formación de memorias espaciales proviene al menos de dos vías. En el sistema aloentróico se escoge arbitrariamente un punto del ambiente como referencia, de manera que la información que hace que este sistema funcione es visual. En el sistema de integración de la ruta la información se escoge con respecto del lugar de inicio del recorrido del animal, en este caso la información es propioceptiva y proviene de los miembros del sujeto.

Se dice que el hipocampo es el sustrato de los mapas cognitivos (O'Keefe y Dostrovsky, 1971). Se ha probado que las lesiones en el septum medial (Kelsey y Vargas, 1988), la extirpación completa del hipocampo (Jarrard, 1993), la destrucción o inactivación del hipocampo dorsomedial (Fenton y Bures, 1993) así como la sección de la fimbria fornix (Whishaw, Cassel y Jarrard, 1995) producen deficiencias significativas en la tarea de navegación en el laberinto de Morris. Este laberinto está compuesto de una piscina redonda de alrededor de 2m de diámetro que se llena con agua turbia, dentro de esta piscina se localiza una plataforma de evitación, la cual debe ser localizada por el animal que está siendo entrenado (Morris, 1984).

El descubrimiento de las llamadas células de lugar (O'Keefe y Dostrovsky, 1971) es otro hecho que sustenta la convención de que es en el hipocampo en donde se elaboran los mapas cognitivos. Las células de lugar son células piramidales hipocampales que tienden a disparar rápidamente cuando la rata a la que pertenecen, durante libre exploración, se localiza en un sitio determinado del ambiente.

El estudio de la memoria espacial (o memoria de referencia, en términos de Hoing) se ha utilizado como un modelo de memoria de largo plazo relacionado con las memorias episódica y semántica (Burgess, Becker, King y O'Keefe, 2001).

Muchas de las veces las personas representan textos en modelos mentales en lugar de guardar la estructura lingüística original de dichos textos (Glenberg, Meyer y Lindem, 1987), de ahí que se piense que los procesos que subyacen al aprendizaje espacial ocurren también en la memoria semántica. Existe evidencia de que las personas pueden elaborar representaciones mentales bastante precisas a partir de descripciones verbales (Ehrlich y Johnson-Laird, 1982).

Para la construcción de memorias episódicas la información espacial también resulta importante dado que la localización de los participantes en un evento es ampliamente relevante tanto en la codificación de un evento, como en el recuerdo del mismo (Burgess, Becker, King y O'Keeffe, 2001).

Entre los aparatos que han sido utilizados ampliamente en el estudio de la memoria espacial está el *laberinto radial* diseñado por Olton (1976), el cual consiste en una plataforma central con cierto número de brazos (4-17) que irradian de ésta. Se presenta una recompensa al final de determinados brazos que los animales (generalmente ratas o ratones) –los cuales han sido privados para mantenerse en el 85-90% de su peso– deben encontrar. El laberinto generalmente se sitúa elevado a alrededor de 1m del piso. Mediante esta prueba es posible evaluar la memoria de trabajo, contándose como errores las veces que el animal visita brazos que ya ha visitado durante la misma sesión. La memoria de referencia se evalúa contándose como errores las veces que el animal visita brazos que no contenían reforzador.

Estructuras asociadas con la memoria.

Además de la corteza cerebral, antes mencionada, existen varias estructuras que participan en el almacenamiento y recuperación de la información.

Las relaciones entre la memoria y las estructuras cerebrales involucradas con ella pueden describirse en términos del tipo de información que se procesa o de la fase de la memoria que se estudia; adquisición, consolidación o recuperación de la información. Aunque no se pueda hablar de que determinada área sea la encargada de la memoria si existen algunas a las que se les ha relacionado más estrechamente con esta función. Tal es el caso del hipocampo, la amígdala o el tálamo, además de ciertas regiones de la corteza cerebral.

En un estudio realizado en 2001 por Greig de Zubicaray y sus colaboradores se registró la actividad cerebral por medio de resonancia magnética relacionada a un evento de sujetos que participaban en pruebas de igualación a la muestra demorada. Durante la presentación de las muestras (etapa en la que sucede la codificación de la información) se observó particular actividad en la corteza frontal dorsomedial izquierda, así como en parte de la corteza premotora. También se registró actividad bilateral del tálamo, particularmente en el núcleo dorsal medial, en el núcleo caudado y en el núcleo lentiforme también se presentó actividad, así como en lado derecho del cerebelo.

Durante los intervalos de demora (que se relacionan con la retención de la información) la actividad se incrementó principalmente en la corteza prefrontal lateral ventral así como en la parte inferior del lóbulo parietal, bilateralmente. Durante esta etapa también se presentó actividad en el área 6 de la corteza premotora y en el núcleo caudado. También se registró actividad en el lado izquierdo del tallo cerebral.

En la fase de identificación de la muestra (asociada con la etapa de recuperación) se registró actividad relacionada a evento en el giro medial frontal izquierdos, en la vecindad de la zona considerada como el verdadero campo visual frontal (Tehovnik, 2000 en Zubicaray, 2001), así como en la corteza prefrontal medial anterior. Después se activaron áreas como la parte inferior izquierda y la superior derecha de los lóbulos parietales de estos sujetos.

También se registró actividad en la región medial del lóbulo temporal, en los límites del giro hipocampal, en lo que estos investigadores consideraron que podría ser la corteza rinal.

El núcleo dorsolateral izquierdo del tálamo y el cerebelo, bilateralmente, también presentaron aumento de actividad relacionado con esta tarea.

El Hipocampo.

La formación hipocampal está formada por tres divisiones principales: el giro dentado, el hipocampo y el subículo. Cada división tiene tres estratos de células. El hipocampo está formado por los estratos molecular, piramidal y polimórfico. Se le ha dividido en las regiones CA1, CA2 y CA3 (CA por cuerno de Ammon), de las cuales CA1 y CA3 son las más relevantes. Ver figura 10. Estas regiones se comunican por medio de la vía colateral de Schaffer, formada por los axones de las células piramidales de la región CA3. La información que llega a la formación hipocampal proviene de áreas de asociación de la corteza cerebral. Esta información llega a las cortezas parahipocampal y perirrinal, de ahí se transfiere a la corteza entorrinal, la cual envía la información hacia la circunvolución dentada (por medio de la vía perforante), a las regiones CA3 y CA1 y al subículo. La circunvolución dentada está comunicada con la región CA3 por medio de las vías de fibras musgosas. También existe comunicación entre la región CA1 y el subículo. El subículo devuelve la información a la corteza entorrinal; la cual a su vez la transfiere a las cortezas parahipocámpica y perirrinal, de aquí es transferida a la corteza asociativa (revisado en Martín, 2003).

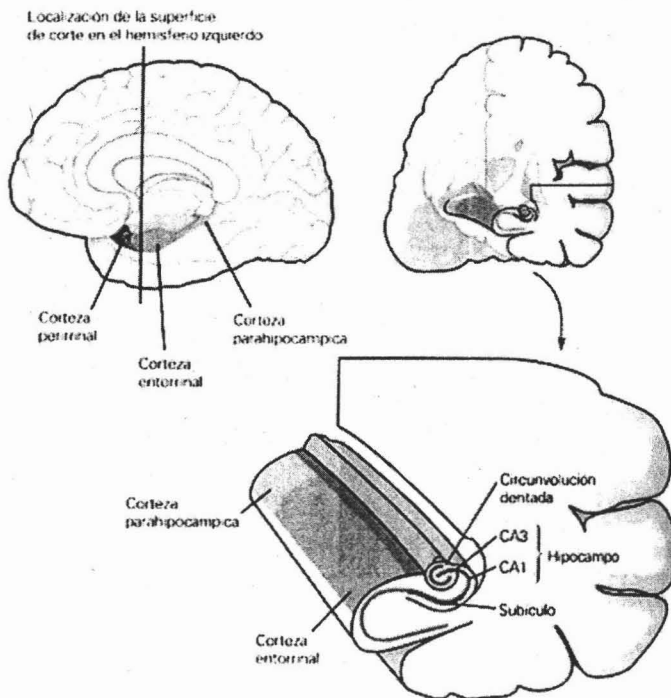


Fig. 10. Anatomía y localización del hipocampo.

Los estudios con animales apoyan la afirmación de que el hipocampo se relaciona estrechamente con la fase de consolidación de la memoria. Cuando Olton y sus colaboradores (Olton y Werz M, 1978, y Olton y Papas, 1979) lesionaron distintas regiones del hipocampo de sus ratas, el desempeño de estas en tareas de memoria de referencia se notaba disminuido. Las deficiencias presentadas podrían deberse no sólo a la naturaleza de la memoria, es decir, si se trata de memoria de trabajo o de memoria de referencia, sino que podrían estar relacionados con la fase del aprendizaje que se mide. Hughey y Koppenaal (1987) afirman que las lesiones del hipocampo afectan la adquisición de nuevos mapas mentales más que a al recuerdo de los adquiridos previamente.

Además de las deficiencias en los desempeños de ratas en tareas de memoria espacial, el deterioro del hipocampo y de estructuras colindantes se ha relacionado con deficiencias en el establecimiento de memorias explícitas en los humanos. El caso más famoso que ilustra esto es el del paciente HM de Brenda Milner (1972). Se trataba de un paciente con epilepsia severa a quien fue necesario extirparle los lóbulos temporales en un esfuerzo para controlar su estado. Como consecuencia de

esta operación, el hipocampo fue dañado. El paciente HM conservaba su capacidad de memoria de corto plazo y también podía recordar eventos sucedidos en años anteriores, pero no era capaz de formar nuevas memorias. Después de algún tiempo Milner descubrió que el problema era sólo para las memorias explícitas, ya que su capacidad de aprender de manera implícita se conservaba. Después de realizar una tarea, en la que debía dibujar determinadas figuras en repetidas ocasiones, se mostraba un incremento en su capacidad para realizarla, no obstante no recordaba haberla realizado anteriormente. HM no tenía conciencia de su capacidad de aprender.

Tálamo.

El tálamo es una estructura par localizada al lado del tercer ventrículo. Está formada por diferentes grupos de núcleos, existe el tálamo anterior, medial, lateral, ventral, el metatálamo, el grupo intralaminar, el grupo de la línea media y el núcleo reticular talámico.

La participación del tálamo en procesos de memoria queda ilustrada con el caso clásico de NA (Squire y Moore, 1979 en Donoso, 1983). Este paciente resultó lesionado del tálamo después de la penetración con un estilete a través de la nariz. NA conservaba su memoria de corto plazo, presentaba una amnesia retrógrada limitada a un año y una amnesia anterógrada severa. Al parecer la naturaleza del déficit también está relacionada con la lateralidad de la lesión. Ya que cuando se ha lesionado el tálamo derecho se da como resultado amnesias visoespaciales y si el lesionado es el lado izquierdo se muestran deficiencias en la memoria verbal (Donoso, 1983).

Corteza.

La neocorteza constituye casi el noventa por ciento de la corteza en el ser humano, está formada por diferentes áreas de asociación, zonas de proyección de las vías sensitivas y áreas motoras que proyectan hacia células motoras inferiores. Algunas regiones específicas de la corteza prefrontal han sido reconocidas como las responsables de la supervisión del material que ha de recuperarse mientras se ejecutan tareas que implican el recuerdo. Se ha notado activación de la región inferior del giro frontal que se extiende hasta el giro medial frontal, cuando se trata de información verbal; también se han asociado las regiones cercanas a los polos frontales con el recuerdo (Buckner, 2003). Buckner explica que existe la especulación de que la participación de los polos frontales está relacionada con mantener la atención de acuerdo con el contexto durante el recuerdo. Este autor también menciona que las áreas posteriores de los lóbulos frontales tienen una participación dependiente del dominio de la tarea, es decir, que depende de si se trata de información verbal o no verbal. Cuando se lesiona la corteza cerebral, en regiones distintas de las frontales, las deficiencias más frecuentes están relacionadas

con las memorias de procedimientos, o sea que se presentan frecuentemente apraxias, además de afasias y agnosias (Donoso, 1983).

Bases fisiológicas de la memoria.

Finalmente, otra cuestión importante en el estudio de la memoria es la comprensión de los mecanismos fisiológicos que operan durante este proceso. Los mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y a la memoria han sido estudiados en múltiples organismos. El primero en describir estos mecanismos en la *Aplysia* fue Erik Kandel, lo que le valió el premio Nobel en 2000 (revisado en Kandel 2001). Este autor decía que para que exista un almacenamiento a largo plazo de las memorias para la sensibilización y el condicionamiento clásico, es necesario un cambio en la eficacia sináptica y en la estructura de las células involucradas, en este cambio se ven envueltos el AMPc, la proteincinasa A (PKA), la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK) y el fijador del elemento de respuesta a AMPc (CREB).

En el condicionamiento del reflejo de retracción branquial de la *Aplysia* después de una descarga en la cola del animal o un impulso de serotonina se logra un incremento en la liberación de neurotransmisor en la neurona sensitiva. Una interneurona facilitadora es la responsable de esto mediante una sinápsis axoaxónica.

La interneurona libera serotonina que se une a receptores en la neurona sensitiva, de manera que se activa la adenilciclasa que convierte el ATP en AMPc. Este segundo mensajero fosforila a las proteincinasas que facilitaran la liberación del neurotransmisor glutamato que seguirá estimulando a la motoneurona, de modo que la respuesta de retracción aumentará. Ver figura 11.

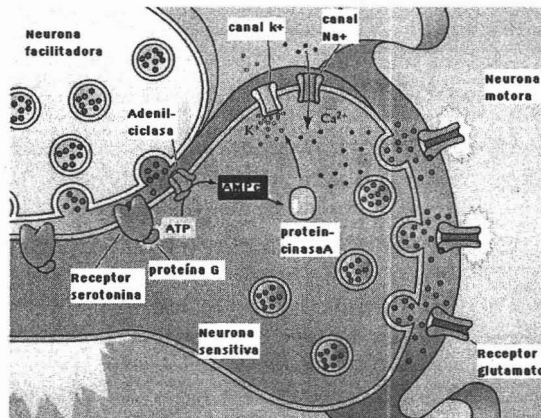


Fig. 11. Vía de señalización durante la sensibilización en la *Aplysia*. (Tomado de Purves 2001).

En el condicionamiento clásico se involucran componentes pre y postsinápticos. Después de una estimulación reiterada en la que el estímulo condicionado preceda al estímulo incondicionado dentro de un periodo de 0.5 segundos se favorece la entrada de calcio a la neurona sensitiva. El Ca^{2+} se une a la calmodulina formando el complejo Ca^{2+} /calmodulina que además de facilitar la producción de AMPc potencia la respuesta de la adenilciclase a la serotonina. En la neurona motora los receptores no NMDA se activan normalmente pero los receptores NMDA que comúnmente no se activan por estar bloqueados por magnesio se desbloquean y se activan debido a la despolarización de la célula, lo cual permite la entrada de Ca^{2+} , el cual se piensa activa vías que permiten el envío de una señal retrograda hacia la neurona preesináptica (Kandel, 2001).

Potenciación a largo plazo (PLP).

En el fenómeno de la potenciación a largo plazo en el hipocampo descrito por Bliss y Lomo (1973), responsable de la formación de memorias explícitas, se han descrito dos maneras en las que el glutamato participa en este fenómeno. En la vía de las fibras musgosas no parece tener gran influencia ahí la potenciación parece obedecer a la influencia de la entrada de Ca^{2+} en la célula presináptica. Mientras que en la vía colateral de Schaffer y en las vías perforantes la participación de este neurotransmisor sí es importante (Kandel, 2001). En estas vías después de una estimulación de alta frecuencia la neurona postsináptica se despolariza de modo que los receptores NMDA se liberan del Mg^{2+} y se permite la entrada de Ca^{2+} , formándose el complejo Ca^{2+} /calmodulina que activa a la proteincinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina, la proteincinasa C (PKC) y a la proteincinasa de tirosina fyn (que al parecer están implicadas en la generación de la señal retrograda que permite la PLP, además de a la PKA (ver figura 12). Los cambios que suceden en la eficacia sináptica que aparecen durante la PLP sólo permanecen algunas horas. Para que permanezcan por periodos más prolongados es necesaria la aparición de nuevos lugares de liberación de neurotransmisor y de nuevos receptores.

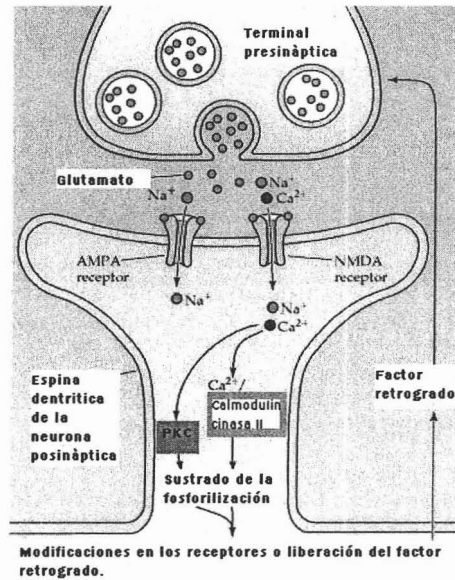


Fig. 12. Vía de señalización que culmina con los cambios celulares que permiten la PLP. (Tomado de Purves 2001).

Mecanismos del recuerdo.

Aunque no se ha descrito un proceso fisiológico responsable del recuerdo tal como la PLP si se encontrado relaciones entre ciertas estructuras cerebrales y esta fase de la memoria, además de que existen relaciones entre la acción de ciertos neurotransmisores y la misma. La mayor parte de los estudios que involucran la aplicación de fármacos y el efecto de estos sobre la memoria se han centrado en la adquisición y consolidación de la información, sin embargo también existen reportes de los efectos de la administración de fármacos sobre el recuerdo hay reportes de dichos efectos. La administración de fármacos como estricnina (Sara y Remacle, 1977), cocaína (Rodríguez, Rodríguez, Phillips y Martínez, 1993) y nicotina (Zarrindast, Sadeh y Safaghi, 1996), además de la aplicación de glucosa (Manning, Stone, Korol y Gold, 1998) se han relacionado con una facilitación de la recuperación de la información. La vasopresina también favorece el recuerdo y al parecer lo hace por medio de receptores nicotínicos (Faiman, de Erausquin y Baratti, 1992).

Un sistema de neurotransmisión que se relacionado particularmente con la recuperación de información aprendida es el sistema noradrenérgico. Al parecer el aumento en la actividad de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, así

cómo el aumento en la liberación de noradrenalina en el tallo cerebral favorecen el recuerdo; esto se ha logrado bloqueando autoreceptores de neuronas del propio tallo cerebral mediante la administración de yohimbina (Sara, 1985) y de idazoxán (Sara y Devauges, 1989b). También la estimulación eléctrica del locus coeruleus favorece el recuerdo (Sara y Devauges, 1989a).

Además del locus coeruleus otra estructura que se ha relacionado con el recuerdo (y con la memoria en general) ha sido el hipocampo. Se ha probado que la inactivación parcial del hipocampo mediante la inyección local de mucimol (agonista del GABA) ocasiona deficiencias en el recuerdo de información espacial (Moser y Moser, 1998). Moser y Moser (1998) también han reportado que es necesario mantener íntegro al menos el 70% del tejido del hipocampo dorsal para que sea posible el recuerdo de información espacial. Otra cuestión importante para el recuerdo en relación con el hipocampo es que es necesario mantener íntegros los receptores AMPA/Kainato localizados en dicha estructura (Riedel, Micheau, Lam, Rolof, Marin, Bridge, de Iloz, Poeschel, McCulloch y Morris, 1999).

La formación reticular también se ha relacionado con el proceso del recuerdo. Se ha reportado que la estimulación eléctrica de la formación reticular favorece un mejor recuerdo de tareas aprendidas, aunque esto sólo es posible cuando el recuerdo se evalúa en el mismo contexto en el que se aprendieron dichas tareas (Dekeyene, Dewey y Sara, 1987).

Susan Sara (2000) describe un modelo que describe cual sería el mecanismo mediante el cual es posible el recuerdo. En este modelo el contexto (el cuarto donde los animales de Susan han recibido su entrenamiento) ha sido asociado, a través de repetidas sesiones de entrenamiento, con el reforzador. El contexto funciona pues como un estímulo condicionado que provoca una respuesta de activación que incluye la conjugación de distintos eventos tanto a nivel de sistema nervioso central como periférico, entre los cuales se encuentra el aumento en el disparo de las neuronas del locus coeruleus, lo que resultaría en liberación de noradrenalina en el tallo cerebral. Esta elevación en los niveles de noradrenalina serviría para abrir los canales sensoriales y modularlos, además de orientar la atención y de esta manera facilitar el recuerdo de la memoria adecuada.

Capítulo 3

Epilepsia, fármacos antiepilépticos y memoria.

En relación con la epilepsia son varios los factores que deben considerarse como asociados con los deterioros cognitivos. Entre ellos están el tipo de crisis, la frecuencia de las mismas, así como la duración de la enfermedad (Maestú, Martín, Sola y Ortiz, 1999).

Los deterioros en la memoria de los pacientes con epilepsia no solo se han asociado con la ocurrencia de las crisis o con su actividad cerebral peculiar, sino que también se han asociado con el uso de los fármacos antiepilépticos. Fármacos como la fenitoina, la etosuximida, el valproato y el fenobarbital se han relacionado con efectos en la memoria dependientes de la dosis (Maestú *et al.*, 1999).

Localización del foco epileptógeno.

La naturaleza de los deterioros de memoria también está en función de la zona del cerebro que se vea afectada. Cuando los pacientes presentan epilepsia del lóbulo temporal izquierdo las deficiencias que se encuentran se relacionan más con la memoria semántica, tanto en tareas de adquisición como de recuperación (Giovagnoli y Avanzini, 1996, y Giovagnoli, 1999). Sin embargo, cuando el foco epiléptico se localiza del lado derecho los deterioros son distintos. En el estudio hecho por Mayeux y sus colaboradores (1980) se dividió a los pacientes en grupos de epilepsia del lóbulo temporal derecho, lóbulo temporal izquierdo o generalizados y se encontró que los grupos de epilepsia generalizada y temporal derecha calificaron dentro del rango normal en las tareas de lenguaje, mientras que los del grupo temporal izquierdo calificaban significativamente abajo. Del mismo modo Kim y sus colaboradores (2003) encontraron que los pacientes con epilepsia medial de lado derecho presentan calificaciones menores en tareas de organización perceptual que los pacientes con epilepsia del lado izquierdo, y de nuevo que los pacientes con epilepsia del lado izquierdo califican más bajo en tareas de lenguaje.

En un estudio hecho por Cohen (1992) se evaluaron a 12 niños con epilepsia parcial compleja del lóbulo temporal izquierdo y a 12 niños con el mismo tipo de epilepsia pero del temporal derecho. Se utilizó la escala "Comprehensive Children's Memory Scale". Se encontró que los niños con epilepsia del lóbulo temporal derecho calificaron más bajo de lo normal en la sección de memoria visoespacial. Los niños con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo tuvieron un desempeño menor de lo normal en las tareas de memoria auditivo/verbal. Además, los niños con epilepsia del lóbulo temporal derecho calificaron más bajo que los temporales izquierdos en las tareas de memoria visoespacial, y más alto en las de memoria auditivo/verbal.

Otra diferencia con respecto a lateralidad del foco epiléptico es el hecho de que aunque los pacientes con epilepsia del lado izquierdo aprenden con la misma eficiencia que los pacientes con epilepsia del hemisferio derecho, la habilidad para recordar después de periodos largos (8 semanas) de los primeros es menor que la de los pacientes cuyo foco se localiza del lado derecho (Blake, Wroe, Breen y MCarthy, 2000).

Cirugía.

La cirugía debida a las epilepsias de difícil control es otra de las formas en que este padecimiento puede incidir en la memoria. El famoso caso del paciente HM, mencionado antes lo ilustra bastante bien. Burton y sus colaboradores (1999) reportaron que en pacientes a los se tuvo que extirpar una parte del lóbulo temporal que incluía al hipocampo y a la amígdala se presentaban deficiencias para evocar información recientemente adquirida. A estos pacientes se les contaban 2 historias, una con cierto contenido emocional y otra neutral en ese sentido. Cuando se pedía a los pacientes que las recontaran lo hacían omitiendo ciertos detalles, además de que se notaban más distorsiones cuando se narraban las historias con contenido emocional que cuando se trataba de las historias neutras.

Utilizando la prueba del laberinto de nueve brazos (análoga a la del laberinto radial utilizada con ratas) Abrahams y sus colaboradores (1997) encontraron que los pacientes con lobectomía derecha presentaban serias deficiencias en la memoria de referencia pero no en la memoria de trabajo. Pillión y sus colaboradores (1999) encontraron datos similares al comparar los desempeños de paciente lobectomizados. Compararon los resultados de dos grupos de pacientes, uno formado de pacientes a los que se les había extirpado parte del lóbulo temporal derecho, a los otros se les extirpó el izquierdo. Se les evaluaba en tareas de memoria verbal y no verbal. Ambos grupos mostraban un patrón similar de aprendizaje y recuerdo, aunque de nuevo los pacientes lobectomizados del lado izquierdo presentaban mayores problemas con la información verbal.

Uso de fármacos.

Finalmente, asociado al problema de la epilepsia está el de las deficiencias cognitivas relacionadas con el uso de fármacos antiepilépticos. Estos efectos empeoran con el aumento de la dosis y en la multiterapia (Malagón-Valdez, 2003). Existen datos que apoyan la afirmación de que los fármacos antiepilépticos producen por sí mismos deterioros cognitivos. En 1992 Thomson (Maestú *et al.*, 1999) reportó que pacientes sanos a los que se les administraron diversos fármacos antiepilépticos tenían desempeños más bajos en tareas de memoria que sus controles. Este investigador utilizó voluntarios sanos divididos en varios grupos. Administrando fenitoina, carbamacepina, valproato, clonacepam y un placebo

respectivamente. Los sujetos del grupo control mostraron un mejor desempeño que los grupos que utilizaron fármaco, los participantes a los que se les administró fenitoína fueron los que menores puntajes obtuvieron. Fármacos como la etosuximida, el valproato, y el fenobarbital se han asociado con deterioros de memoria en ratas mientras la carbamacepina se ha asociado con mejoras (Maestú *et al.*, 1999). Aunque existen datos que en cierta manera contradicen estos resultados. Churchill y sus colaboradores (1998) probaron el desempeño de ratas a las que se les administraba fenitoína, carbamacepina, ácido valproico o etosuximida. Las ratas que fueron tratadas con fenitoína de nuevo fueron las que presentaron desempeños más pobres, pero la administración de carbamacepina no representó ninguna superioridad respecto de los demás grupos, de hecho este grupo presentó dificultades para aprender la tarea, aunque al final su desempeño fue prácticamente igual que el de las ratas control y el de los grupos ácido valproico y etosuximida.

El PHB ha sido uno de los fármacos más estudiados y al parecer es uno de los que presenta mayores efectos secundarios, relacionados con la cognición y con la conducta. Las funciones que se ven afectadas principalmente son la atención, la vigilancia, el tiempo de reacción, la memoria a corto plazo y el coeficiente intelectual (Malgón-Valdez, 2003).

Se le ha asociado también con deterioros en la adquisición de memorias espaciales cuando se le ha confrontado con benzodiazepinas como midazolam y clordiazepoxida (Keith *et al.*, 2003). Cuando Keith y sus colaboradores probaron el desempeño en el laberinto de Morris de ratas tratadas con estos tres fármacos encontraron que aquellas a las que se les administró fenobarbital tenían latencias mayores para encontrar la plataforma de escape y que recorrían mayores distancias de nado, es decir que recordaban menos que las de los otros dos grupos. Por otro lado, éste antiepiléptico ha demostrado su eficacia en la protección contra los deterioros de memoria causados por el modelo de ácido kaínico (Keith *et al.*, 2000).

También se han reportado deterioros cognitivos absolutos relacionados con el uso del PHB. Macleod y sus colaboradores publicaron en 1978 (Aldenkamp y Vermeulen 2002) un estudio en el que se reportó que pacientes tratados con éste fármaco presentaban deterioros mayores que los que presentaban pacientes sin tratamiento. Cuando se la ha comparado con otros fármacos (como la carbamacepina o el valproato) el PHB también presenta desventajas respecto de los otros (Aldenkamp y Vermeulen, 2002).

Farwell y sus colaboradores (1992) estudiaron los efectos cognitivos del PHB en niños con crisis febriles, encontrando que después de su administración durante dos años los niños presentaban una disminución en su CI. Estos investigadores administraban dosis de 4 o 5 mg/kg por día de PHB y un placebo, según al grupo al que pertenecían los niños durante dos años, después de éste periodo se les evaluó encontrando que los niños del grupo PHB presentaban CI's menores por 7 puntos en promedio; 6 meses después, cuando el tratamiento había sido retirado se les volvió a evaluar encontrando que la diferencia era de 5 puntos en promedio.

La exposición prenatal a este fármaco también puede acarrear alteraciones en el funcionamiento del cerebro. Se ha reportado que ratas que han sido tratadas con PHB antes de concebir y durante la gestación tienen crías con anomalías en su EEG, que consisten en deficiencias en los mecanismos de sincronización neuronal, que son muy importantes en el sueño normal y en el aprendizaje (Livezey, Rayburn y Smith, 1992). También Rogel-Fuchs y sus colaboradores (1992) han reportado que la exposición prenatal y neonatal de ratones al PHB produce cambios que inciden en funciones de memoria. Estos investigadores afirman que genera cambios en el sistema septohipocámpal que se ven reflejados en el desempeño de estos animales en el laberinto de Morris.

La VGB no parece presentar complicaciones relacionadas con la memoria. La administración intraperitoneal de 50-200mg/kg de vigabatrina en ratas sanas no produjo déficit de memoria, utilizando el laberinto de Morris (Sirvio, Ylinen, Lahtinen, Ronkainen, Riekkinen, Halonen y Riekkinen, 1991). Cuando Kalviainen y sus colaboradores (1991) compararon el desempeño en tareas de concentración en sujetos tratados con VGB o con CBZ, encontraron que los pacientes tratados con VGB presentaban aumentos en su desempeño respecto de sus calificaciones de base; mientras que los que tomaban CBZ no presentaban estos aumentos o eran menores que los presentados por los sujetos que recibían VGB.

En otro estudio realizado en pacientes seleccionados al azar (Wilson y Brodie, 1996 citados por Malagón-Valdez, 2003) se encontró que sujetos a los que se les había administrado VGB obtuvieron puntuaciones más altas que los que habían sido tratados con CBZ en tareas de memoria y de velocidad motora.

Cuando Gillham y sus colaboradores (1993) administraron VGB, adicionalmente a los fármacos que ya utilizaban pacientes con epilepsia refractaria; encontraron que después de 2, 6 y 12 semanas de tratamiento no presentaban diferencias significativas en funciones cognitivas respecto a otro grupo de pacientes tratados con un placebo. Después de alrededor de 15 meses, 12 de los 24 pacientes que recibieron VGB durante el estudio y que continuaron con el tratamiento, presentaron incrementos en sus puntajes en tareas de habilidades psicomotoras y de memoria.

Tampoco Provinciali y sus colaboradores (1996) encontraron diferencias entre los efectos de la administración de VGB y de un placebo como complemento en el tratamiento de epilepsias de difícil control en evaluaciones de atención y memoria. Existen pues datos que muestran los efectos en cierto modo contrarios de los fármacos vigabatrina y fenobarbital (ver figura 3).

Referencia	Condición	Efecto sobre la cognición
Fenobarbital		
Keith <i>et al.</i> , 2002	Ratas tratadas con AK entrenadas en el laberinto de Morris	Protección contra déficit de memoria espacial causado por AK.
Keith <i>et al.</i> , 2003	Ratas tratadas con midazolam, chlordiazepoxida y PHB.	Las ratas PHB presentaban mayores latencias para llegar a plataforma de escape.
Macleod, 1978	Pacientes que usaban PHB vs pacientes sin tratamiento.	Deficiencias en la atención, la vigilancia, el tiempo de reacción, la memoria a corto plazo y el coeficiente intelectual.
Farwell <i>et al.</i> , 1990	Niños con crisis febriles tratados durante dos años con PHB o placebo.	Disminución de 6 ó 7 puntos del CI de los Niños PHB.
Vigabatrina		
Kalvanien <i>et al.</i> , 1991	Administración intraperitoneal en ratas	No produce efectos significativos en la adquisición y consolidación en el laberinto de Morris.
Sirvio <i>et al.</i> , 1991	Pacientes tratados con VGB y con CBZ.	Los pacientes VGB presentaron mayores puntajes en tareas de atención y concentración.
Gilham <i>et al.</i> , 1993	Administrada como complemento en multiterapia.	12 de 24 pacientes presentaron mejoras en velocidad de reacción y memoria después de 15 meses de usar VGB

Fig. 13. Algunos estudios representativos de los efectos cognitivos del uso de vigabatrina y fenobarbital.

A decir de algunos autores (Meador, 2002 y Malagón-Valdez, 2003) los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos son relativamente menores considerenado que si la epilepsia no se tratara los deterioros serían peores. Estos autores afirman también que sólo el uso algunos fármacos (el fenobarbital y las benzodiacepinas) han resultado francamente contraproducente en aspectos como el estado de vigilancia, atención y la velocidad de reacción y en cierta medida en la memoria.

Son pues, varios los factores que intervienen en el deterioro de las funciones cognitivas en los pacientes con epilepsia, el uso de fármacos que controlen las crisis también puede contribuir a este deterioro; por otra parte comparando el tratamiento farmacológico con la cirugía Selwa y sus colaboradores (1994) encontraron que las deficiencias de memoria eran mayores para los pacientes operados que para los que habían sido tratado con fármacos, de hecho estos últimos prácticamente no presentaban deterioros.

Se ha encontrado que la participación del GABA en la función de la memoria no está del todo clara ya que se dice que en algunas circunstancias agonistas de los receptores $GABA_A$ (midazolam) (Obradovic, Savic, Andjelkovic, Ugresic y Bokonjic, 2004) favorecen el recuerdo, mientras que el mismo fármaco puede perjudicar la adquisición y consolidación (Dickinson-Anson y McGaugh, 1994). Entre los antiepilépticos de última generación está la VGB que al parecer no tiene efectos adversos sobre las funciones cognitivas particularmente en la adquisición y consolidación (Sirvio *et al.*, 1991).

Capítulo 4

Sección experimental.

Planteamiento del problema.

El uso de los fármacos antiepilépticos se ha asociado frecuentemente con deterioros en diferentes funciones cognitivas, en particular el uso prolongado de fenobarbital se relaciona con deterioros en atención, velocidad de reacción y memoria a corto plazo, así como con disminuciones en el coeficiente intelectual de los pacientes que lo utilizan (Macleod, 1978 en Aldenkamp y Vermeulen 2002). En estudios hechos con ratas también se ha encontrado que la administración prolongada de fenobarbital (uno de los antiepilépticos clásicos) produce deterioro neuronal que se relaciona con deficiencias en tareas de memoria espacial (Keith *et al.*, 2003)

La vigabatrina, por otra parte no parece presentar efectos adversos significativos sobre la cognición cuando se administra por periodos prolongados, incluso se ha relacionado su uso con mejoras en funciones como la atención y la concentración (Sirvio *et al.*, 1991).

A pesar de las ventajas que los antiepilépticos de nueva generación representan frente a los fármacos clásicos, son estos últimos los que se utilizan para controlar crisis agudas.

En el presente trabajo se pretendió investigar si los efectos positivos que la vigabatrina ha presentado sobre los procesos de memoria se presentaban también cuando se administra de manera aguda, comparándolo con el fenobarbital. Por otro lado los estudios en los que se han probado los efectos de estos fármacos sobre procesos de memoria se han hecho durante las fases de adquisición y consolidación, no así en la recuperación, de manera que en este trabajo se quiso averiguar si los mismos efectos se presentarían durante la fase de recuperación.

Para lo cual se utilizó el laberinto radial para evaluar la memoria, este instrumento ofrece un modelo de memoria de largo plazo que en los humanos se relacionaría, con las memorias episódica y semántica (Burgess, Becker, King y O'Keeffe, 2001).

Objetivo.

Comparar los efectos de los fármacos mencionados para determinar si alguno de los dos presentaba alguna ventaja sobre el otro, en cuanto a su influencia sobre el recuerdo de información espacial.

Hipótesis.

En este caso se trabajó con la hipótesis de que, dados los diferentes mecanismos de acción de los fármacos se encontrarían desempeños diferenciados en los distintos grupos. De manera más específica se planteó que, tomando en cuenta los antecedentes de estos fármacos, se encontrarían diferencias favorables en los animales tratados con vigabatrina con respecto a los tratados con fenobarbital, aunque los animales de los grupos control se desempeñarían mejor dados los efectos inhibidores que ambos fármacos tienen.

Método.

Sujetos.

Se utilizaron 35 ratas macho de la cepa Wistar cuyo peso varió entre 250 y 300g al inicio del experimento a las que se les privó de alimento para mantenerse en el 85% de su peso, en condiciones normales de laboratorio; divididas en los grupos PHB (al cual se le administró fenobarbital), VGB (al que se le administró vigabatrina), vehículo (SAL)(al que se le administró una solución fisiológica de NaCl) y control (CTRL) (al cual no se le administró nada). Los grupos PHB, VGB y SAL estaban formados por 10 ratas cada uno, el grupo CTRL estaba formado por 5.

Fármacos.

Los fármacos se administraron en dosis suficientes para proteger contra daño neuronal provocado por estatus epiléptico experimental, fenobarbital 40mg/kg (Ault, Gruenthal, Armstrong y Nadler, 1986) y vigabatrina 500mg/kg (Halonen, Miettinen, Toppinen, Tuunanen, Kotti y Riekkinen, 1995). El fenobarbital que se utilizó fue producido por los laboratorios Armstrong labs de México S. A. de C. V., la vigabatrina fue producida en los laboratorios Patheon France. En los tres casos se administró un volumen de 1ml/kg por vía intraperitoneal 2 horas antes de la sesión de evaluación, debido a que alrededor de ese periodo es cuando se presentan los mayores niveles de los fármacos en plasma, para PHB entre 1-3 horas y para VGB alrededor de las 2 horas (Ochoa y Richie, 2002)

Instrumentos.

Para evaluar la memoria se utilizó un laberinto radial de nueve brazos de madera. Cada brazo mide 60cm de largo por 11cm de ancho; todos los brazos irradian de una plataforma central, la cual está rodeada por nueve placas de acrílico de 30cm de alto por 11 de ancho, al final de cada brazo hay un contenedor para depositar los reforzadores. En la parte más central de los brazos se colocó una placa de acrílico de 15 x 24cm a cada lado. El acceso a los diferentes brazos estaba permitido por una puerta de 9cm de ancho por 12.5 de alto (Figura 14). El laberinto se colocó elevado

a un metro del suelo. Se mantuvo un ambiente constante, es decir las claves que las ratas pudieron usar como referencia permanecieron en el mismo lugar durante todo el experimento, también se trató que las personas que registraban la información permanecieran en el mismo sitio en cada sesión.

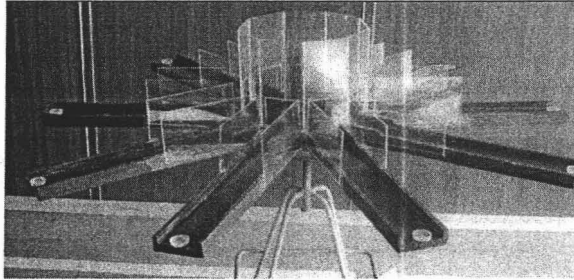


Fig.14. Laberinto radial utilizado para medir memoria espacial.

Procedimiento.

Habitación.

Se tomaron cinco días de habitación en los que los animales fueron metidos al laberinto y lo recorrieron libremente durante diez minutos por cada sesión. Durante estas sesiones en cada brazo del laberinto se colocaron 3 reforzadores.

Entrenamiento.

Después de la fase de habitación los animales fueron entrenados durante 19 sesiones, suficientes para aprender la tarea de acuerdo con Olton y Samuelson (1976), durante las cuales, 6 de los 9 brazos contenían reforzador, el reforzador se colocó en el contenedor al final del brazo. Cada rata permaneció cautiva durante diez segundos en el centro del laberinto, después de este periodo podía escoger libremente los brazos que visitaría. La sesión terminaba cuando el animal había recogido todos los reforzadores o cuando habían transcurrido diez minutos.

Evaluación.

Tres días después de la fase de entrenamiento se evaluó a las ratas en una sola sesión durante la cual se contaron los *errores en la memoria de referencia*, tomándose como tales las veces que el animal visitó un brazo que nunca había contenido reforzador. La *latencia* se obtuvo dividiendo el tiempo que la rata tardaba en terminar la sesión entre el número de ensayos como un indicador del tiempo que el animal utilizaba para hacer la elección de los brazos que visitaría de acuerdo con el procedimiento utilizado por Nii y sus colaboradores (2003).

Análisis de resultados.

Se compararon las calificaciones en memoria de referencia y las latencias de los cuatro diferentes grupos durante la sesión de evaluación realizando un análisis de varianza y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. También se realizó una comparación intragrupos entre los desempeños de la última sesión de entrenamiento y la sesión de evaluación utilizando una prueba *t* de Student. Para los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico WINidams 12.0.

Resultados.

Errores en memoria de referencia.

Cuando se realizó el análisis de varianza para las cantidades de errores durante la sesión de evaluación se encontraron diferencias significativas [$F(3,31)=7.28$; $p=.001$] que mostraron una cantidad menor de errores para el grupo PHB. Las medias para cada grupo fueron las siguientes: CTRL=3.4; SAL= 3.6; PHB= 1.9 y VGB= 3.1. Con base en la comparación de medias se encontró que las diferencias se encontraban en los grupos CTRL, SAL y VGB respecto del grupo PHB. Los grupos CTRL, SAL y VGB no tenían diferencias significativas entre sí (Ver figura 15).

Errores de memoria de referencia durante la sesión de evaluación

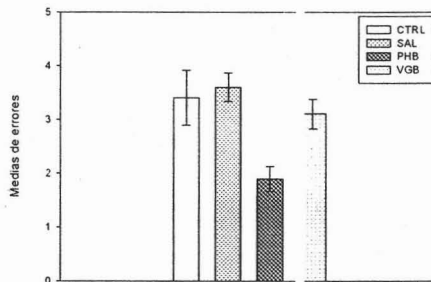


Fig. 15. Los animales que cometieron una cantidad menor de errores de memoria de referencia durante la sesión de evaluación fueron aquellos a los que se les administró fenobarbital. CTRL=grupo control, SAL=grupo vehículo, PHB=grupo fenobarbital y VGB=grupo vigabatrina.

Cuando se compararon los desempeños de la última sesión de entrenamiento contra los de la sesión de evaluación se encontraron diferencias dentro de los grupos SAL y VGB, las diferencias que se encontraron dentro del grupo CTRL estaban asociadas a una probabilidad de 0.07. El grupo PHB mantuvo prácticamente el mismo

desempeño que en la última sesión de entrenamiento durante la evaluación. Ver figura 17. Los valores de las comparaciones se muestran en la figura 16.

Medias de los errores de referencia				
Grupo	ULT	EVA	Valor t	Probabilidad
CTRL	1.8	3.4	2.45	0.07
SAL	2.1	3.6	5.58	* .000
PHB	1.8	1.9	0.246	0.811
VGB	1.8	3.1	4.99	* 0.001

Fig 16. Medias de los errores de referencia. En la columna "ULT" se muestran las medias de errores durante la última sesión de entrenamiento, en la columna "EVA" se presentan las medias de la sesión de evaluación. Se muestran también los valores de la prueba t de Student y su probabilidad asociada. * Diferencias significativas

Errores de memoria de referencia.

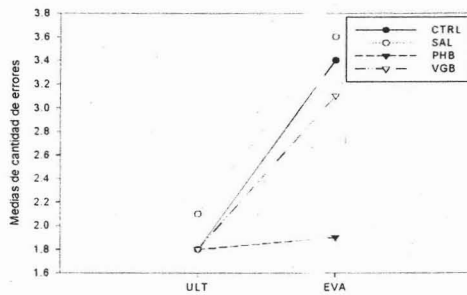


Fig. 17. El incremento presentado por el grupo PHB en errores de referencia en la evaluación no fue significativo, a diferencia de los incrementos presentados por los demás grupos. ULT=última sesión de entrenamiento, EVA=sesión de evaluación.

Para corroborar que las diferencias no se debieron a alguna variable que afectara el nivel de aprendizaje de los grupos se realizó un análisis de varianza para los puntajes obtenidos durante la última sesión de entrenamiento. En esta prueba no se encontraron diferencias significativas [$F(3,31)=0.37, p=0.776$], a partir de lo cual podemos suponer que las ratas de los cuatro grupos aprendieron prácticamente al mismo nivel hasta esta sesión. Las medias fueron las siguientes: CTRL=1.6; SAL=2.1; PHB= 1.8 y VGB= 1.8. Figura 18.

Errores de referencia durante la última sesión de entrenamiento

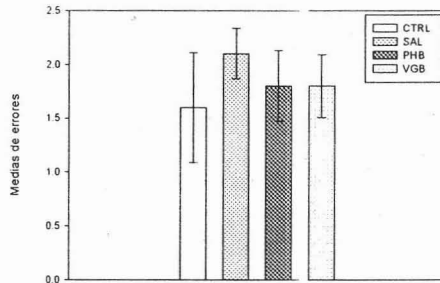


Fig. 18. Medias de errores de referencia durante la última sesión de entrenamiento. Durante la última sesión de entrenamiento no se presentaron diferencias significativas entre los grupos en errores de memoria de referencia.

Latencias y tiempo total.

Cuando se compararon los tiempos de la última sesión de entrenamiento contra los de la sesión de evaluación se encontró que ni en los grupos CTRL, SAL y PHB se encontraron diferencias, sólo dentro del grupo VGB existían diferencias significativas (ver figura 20). Los valores de las medias y los valores t de estas comparaciones se muestran en la figura 19.

Tiempo total durante las sesiones				
Grupo	ULT	EVA	Valor t	Probabilidad
CTRL	5	7.6	1.77	0.151
SAL	6.5	7	0.605	0.560
PHB	4.4	2.9	1.5	0.169
VGB	4.7	9	-9.59	* 0.000

Fig. 19. Diferencias entre las medias de los tiempos totales para terminar la tarea durante la última sesión de entrenamiento y durante la evaluación.
* Diferencias significativas.

Duración de la sesión

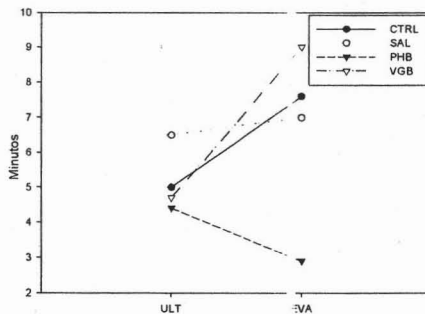


Fig. 20. Tiempos totales durante la última sesión de entrenamiento y durante la evaluación. Sólo dentro del grupo VGB se presentó un incremento en el tiempo utilizado para terminar con la tarea.

En la comparación de los tiempos totales utilizados para terminar con la tarea durante la sesión de evaluación se encontraron diferencias entre el grupo PHB y el resto de los grupos [$F(3,31)=9.343$ $p<.001$]. Las medias se presentaron de la siguiente manera: CTRL=7.6; SAL=7.1; PHB=2.9 y VGB=9.

Se observó que, durante la sesión de evaluación, las ratas del grupo PHB comenzaban con la tarea prácticamente de manera inmediata, a diferencia de las ratas de los otros grupos. Otra observación interesante fue que las ratas del grupo vehículo y en menor medida las del grupo control, presentaban conductas relacionadas con ansiedad. Por ejemplo pudo notarse que no comenzaban a visitar los brazos inmediatamente sino hasta después de varios segundos, que permanecían algunos segundos en el centro del laberinto antes de visitar alguno de los brazos, además de que muchas de las ratas del grupo vehículo orinaban o defecaban durante esta sesión.

Las ratas del grupo VGB fueron las que presentaron las mayores latencias (1.505 min en promedio), además de que se pudo observar que transcurrían, en muchos de los casos, algunos minutos antes de que las ratas visitaran el primer brazo. Las diferencias entre las latencias resultaron ser significativas [$F(3,31)=3.47$ $p=0.027$], aunque que en este caso sólo fueron significativas entre los grupos PHB y VGB. Las medias se presentaron de la siguiente manera: CTRL= 0.816; SAL= 0.850; PHB= 0.335 y VGB= 1.505 (ver figura 21).

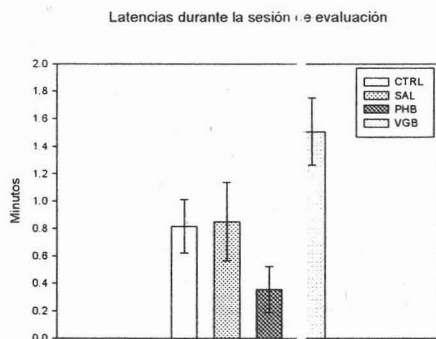


Fig. 21. Latencias durante la sesión de evaluación. Durante la evaluación las ratas VGB presentaron las mayores latencias, las que presentaron menores latencias fueron las ratas PHB.

Cuando se compararon las latencias que se presentaron durante la última sesión de entrenamiento y durante la última sesión de evaluación se encontró que únicamente las ratas del grupo VGB presentaron diferentes latencias en las dos mediciones (los valores de las medias y de los valores t se muestran en la figura 22), tardaron significativamente más tiempo entre cada elección de brazo después de la administración del fármaco (ver figura 23).

Latencias				
Grupo	ULT	EVA	Valor t	Probabilidad
CTRL	0.672	0.816	0.907	0.416
SAL	0.601	0.849	1.05	0.321
PHB	0.604	0.334	1.6	0.144
VGB	0.603	1.505	-3.39	* 0.008

Fig. 22. Medias de latencias durante la última sesión de entrenamiento y durante la sesión de evaluación.
* Diferencias significativas.

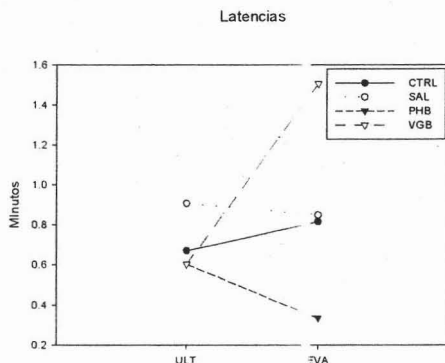


Fig. 23. Únicamente el grupo VGB presentó un incremento en sus latencias. El grupo PHB presentó un decremento, aunque no fue significativo.

Discusión.

El uso de fármacos antiepilépticos ha sido relacionado regularmente con daños neuronales de diferentes tipos que se asocian a su vez con deterioros en funciones mentales, en particular de naturaleza cognitiva. Las deficiencias que resultan del tratamiento de las epilepsias mediante fármacos se presentan de acuerdo con el tipo de fármaco que se utilice. Es decir que depende del mecanismo de acción del fármaco en cuestión el tipo de efecto adverso (y su magnitud) que puede obtenerse debido a su uso. No es posible hablar de los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos en general sino más bien de los efectos que determinado fármaco puede tener sobre ciertas funciones. Se ha sugerido que los efectos adversos de los antiepilépticos de nueva generación son menores, lo que representa la posibilidad de una mejor calidad de vida para los pacientes que los utilizan de manera recurrente. Sin embargo cuando se trata del control de crisis agudas los fármacos que se usan preferentemente son de los llamados clásicos, por ejemplo el fenobarbital, la carbamacepina y la fenitoina (Arroyo, 1999). En este trabajo se propuso investigar si el uso de uno de la aplicación aguda de vigabatrina, presenta las mismas ventajas que cuando se aplica de manera crónica y subcrónica. Los

resultados de este trabajo sugieren que para un uso agudo, la vigabatrina se encuentra en desventaja con el clásico fenobarbital, a pesar de que al parecer no afecte de manera considerable la recuperación de información espacial.

Los fármacos agonistas del GABA además de relacionarse con el control de crisis epilépticas se asocian tradicionalmente con efectos hipnóticos, sedativos y depresores del sistema nervioso en general (Olsen, 2002). Una de los sistemas sobre los que actúa el neurotransmisor GABA es el de los ganglios basales. En estos núcleos encontramos células gabaérgicas de proyección, por ejemplo las que proyectan desde el cuerpo estriado al globus pallidus y a la sustancia nigra y del globus pallidus y la sustancia nigra al tálamo; otro sistema gabaérgico lo componen las células de Purkinje del cerebelo que proyectan a los núcleos vestibulares y cerebelosos (Martin, 2003). Otra forma de regulación gabaérgica son los sistemas de neuronas de axón corto que se encuentran principalmente en la corteza, el hipocampo, la médula espinal y también en el cuerpo estriado (Richard, Olsen y Timothy, 1999).

La vigabatrina es capaz de controlar las crisis epilépticas mediante el aumento de la disposición de GABA, de tal manera que además de controlar las crisis tiene gran incidencia sobre el sistema nervioso central deprimiendo su actividad general, además de incidir en los sistemas mencionados.

El fenobarbital tiene su lugar de acción en el sitio alostérico para barbitúricos de los receptores GABA_A. Los receptores que se sabe tienen afinidad por barbitúricos son los que resultan de alguna combinación con la subunidad $\alpha 6$; los $\alpha 5, \beta 2, \gamma 2$ (aunque estos no tiene una gran presencia en el sistema nervioso central), los $\alpha 2, \beta 2, \gamma 2$ (Thompson, Whiting y Wafford, 1996). Los receptores $\alpha 2, \beta 2, \gamma 2$ se encuentran principalmente en las motoneuronas de la médula espinal y en células piramidales del hipocampo, representando el 18% del total de los receptores GABA_A en las ratas. Los receptores que contienen subunidades $\alpha 6$ se encuentran particularmente en células granulosas del cerebelo (McKernan y Whiting, 1996).

Dada la acción que los barbitúricos tienen sobre el cerebelo es de esperarse cierta influencia negativa sobre la coordinación motora y en general sobre la actividad motora, por su incidencia en las motoneuronas espinales (Martin, 2003). De hecho, el uso de fenobarbital se ha relacionado con efectos sobre la conducta motora, (por ejemplo, Camfield, Chaplin, Doyle, Schapiro, Cummings y Camfield, 1979 y Meador, Loring, Moore, Thompson, Nichols, Oberzan, Durkin, Gallagher, y King, 1995), sin embargo, estos efectos están también relacionados con las demandas de la tarea. Smith y Stoops (2001) realizaron un estudio en el que se probaron los efectos del fenobarbital y otros fármacos sobre el desempeño motor en ratas. Las ratas fueron entrenadas para andar sobre una rueda de actividad a dos diferentes ritmos: a 8 vueltas/min o bien a 24 vueltas/min; estos investigadores encontraron que para que se presentaran deficiencias en las ratas entrenadas a baja velocidad

eran necesarias dosis más altas que las necesarias para las ratas en condición de alta velocidad.

Aunque los animales que recibieron fenobarbital en el presente estudio pudieron haber experimentado efectos negativos sobre su actividad motora, éstos no fueron suficientes para disminuir su desempeño en la tarea evaluada, ya que de hecho presentaron una mayor movilidad al momento de la evaluación en comparación con las demás ratas, presentando las latencias más bajas. *La dosis de fenobarbital utilizada en el presente trabajo no ocasiona deficiencias motoras suficientes para interferir en el desempeño de las ratas en una tarea de evocación espacial.*

La diferencia que se presentó en cuanto a los tiempos transcurridos para la terminación de la tarea y que coloca al grupo PHB como el que tardó menos minutos no puede ser atribuible al efecto excitatorio inicial (Read, Cutting y Furst, 1960) que tienen los barbitúricos. El fenobarbital en particular produce incrementos en la actividad motora, los cuales están en función del tiempo transcurrido después de la administración del fármaco, así como de la dosis utilizada. Con la administración de 40mg/kg (dosis utilizada en este trabajo) se consigue un leve incremento (alrededor del 10%) respecto de la actividad de base, el cual se mantiene durante los primeros 10-20 min posteriores a la aplicación seguido de un decremento progresivo que se estabiliza alrededor de los 45 minutos después de la administración del fármaco (Middaugh, Blackwell Boggan y Zemp, 1981). La reducción de la conducta motora se obtiene cuando se logra un nivel de 20µg/g de fenobarbital en el tejido cerebral, dicho nivel se alcanza 15 minutos después de la administración de 40mg/kg de fenobarbital (Middaugh *et al.* 1981). En el presente trabajo la evaluación se realizó 2 horas después de la administración de los fármacos de tal manera que para entonces los efectos excitatorios del fenobarbital ya no estaban presentes.

El comportamiento mostrado por las ratas que pertenecían al grupo VGB puede entonces explicarse de acuerdo con los sistemas que afecta farmacológicamente. Las células gabaérgicas que regulan la coordinación motora en el cerebelo y en los ganglios basales pudieron ser las responsables de la pobre movilidad que presentaron estos animales, la inhibición gabaérgica sobre estos sistemas explicaría pues la incapacidad de movilizarse sobre el laberinto para lograr la tarea.

El grupo VGB presentó latencias mayores respecto de los otros grupos además una menor movilidad, como se mencionó anteriormente en algunos casos permanecían inmóviles durante periodos prolongados; estos resultados concuerdan con los datos del Marrion Merrell Dow Clinical Investigator Brochure (Dow Inc., 1991 en Jung y Palfreyman, 1995) en donde se reporta que la vigabatrina provoca decrementos en la actividad motora espontánea cuando se aplica en dosis de entre 250 y 1500mg/kg en ratas y que estos decrementos comienzan a notarse después de una hora de la aplicación a demás de que tiene un pico entre las 3 y 4 horas.

Aunque las ratas de los grupos vehículo y control también tardaron más tiempo que las ratas PHB en terminar con la tarea su comportamiento era distinto de el de las ratas VGB. Las ratas CTRL y SAL tardaron en terminar la tarea porque pasaban tiempo explorando pero no se quedaban inmóviles como sucedió con las ratas VGB.

Aunque existen reportes de que ciertos niveles de ansiedad pueden tener efectos positivos sobre la memoria, se trata de estudios en los que tales efectos se han obtenido en la retención de la información (Chapotier y Venault, 2004), al parecer cuando se trata de la etapa de evocación o recuperación la ansiedad podría ejercer una influencia adversa. Una posible explicación para las diferencias de los desempeños y los comportamientos de las ratas de los diferentes grupos podría basarse en los efectos ansiolíticos diferenciados para los dos fármacos.

Las ratas que no recibieron ningún fármaco (CTRL y SAL) presentaron diversas conductas relacionadas con ansiedad, que aunque no se contabilizaron sistemáticamente, es posible dar cuenta de su presencia en los mencionados grupos y de su ausencia en las ratas a las cuáles se les administró alguno de los fármacos (VGB y PHB). Los laberintos radiales como el utilizado en este trabajo se colocan elevados del suelo de manera similar al laberinto elevado de Vogel, utilizado como modelo de ansiedad (Pellow, Chopin, File y Briey, 1985).

Son conocidos los efectos ansiolíticos de los fármacos que actúan sobre los receptores GABA_A (Nemeroff, 2003), particularmente los barbitúricos (como el fenobarbital) producen estos efectos en dosis cercanas a las dosis hipnóticas (Ninan, Cole y Yonkers, 1998 en Nemeroff, 2003), de hecho en la mencionada prueba del laberinto elevado se ha probado el efecto ansiolítico del fenobarbital en la dosis utilizada en este estudio (40 mg/kg) (Bertoglio y Carobrez, 2002).

La vigabatrina también tiene influencia sobre la ansiedad, sin embargo sus efectos no parecen ser tan pronunciados. En un estudio en el que se comparó a la vigabatrina y al ácido valproico contra el loracepam en cuanto a sus efectos ansiolíticos (Lang y de Angelis, 2003), se encontró que únicamente el ácido valproico podía compararse con el loracepam; aunque la vigabatrina también tiene efectos ansiolíticos, en la prueba utilizada en el mencionado estudio (la cámara de espejos) dichos efectos son menores que los del valproato y el loracepam.

El aumento de la neurotransmisión gabaérgica se ha asociado con deficiencias de memoria, particularmente en las fases de adquisición y consolidación de la información. En un experimento realizado por Schmitt y Hiemke (2002) se encontró que ratas tratadas con tiagabina (inhibidor del transportador de GABA) presentaban niveles de aprendizaje y recuerdo más bajos en comparación con ratas a las que se les había administrado una solución salina. Para determinar los efectos de la manipulación de la neurotransmisión gabaérgica en la fase de consolidación, Zarrindast y sus colaboradores (2002) administraron intrahipocámpalmente

diferentes agonistas y antagonistas gabaérgicos después de las sesiones de entrenamiento en la tarea de evitación pasiva a ratas. Los efectos de estos fármacos se midieron en presencia o ausencia de fisostigmina. La administración del agonista GABA_A muscimol disminuyó la retención de la tarea, el antagonista bicuculina produjo incrementos y neutralizó los efectos del muscimol. En el mismo estudio se inyectó baclofen (agonista GABA_B) y se registraron deterioros en la retención. El antagonista de receptores GABA_B, ácido CGP35348 no tuvo efectos sobre la memoria cuando se administró solo, salvo en las dosis más elevadas (25 y 50 microg/rata), sin embargo bloqueó los efectos del baclofen. Por otra parte, tanto los agonistas muscimol y baclofen como los antagonistas bicuculina y CGP35348 bloquearon los deterioros en la retención provocados por fisostigmina. La administración de midazolam, un agonista del sitio para benzodiazepinas en los receptores GABA_A, produce deficiencias en el aprendizaje y en la retención de la tarea de evitación (Dickinson-Anson y McGaugh, 1994). La administración de los antagonistas gabaérgicos pentilentetrazol y picrotoxina en dosis no convulsivas tiene efectos favorables en el aprendizaje (Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho y Dossier, 1992). Existen pues varios estudios en los que se ha manipulado farmacológicamente la neurotransmisión gabaérgica y en los que se nota que una interferencia con los receptores GABA_A resulta en deficiencias de las fases de adquisición y consolidación.

Según los reportes de algunos investigadores el aumento en la disposición general de GABA que se produce administrado vigabatrina de manera subcrónica no genera deficiencias considerables en la evocación (Sirviö, Ylinen, Lahtinen, Ronkainen, Riekkinen, Halonen, Riekkinen, 1991). En el estudio hecho por Sirvio y sus colaboradores (1991) se administró vigabatrina en diferentes dosis (entre 50-200 mg/kg) durante algunos días y sólo se obtuvo un leve aumento en las latencias y en la distancia recorrida por las ratas que fueron probadas en el laberinto de Morris, la administración aguda en estas dosis no produjo deficiencias. Contrario a lo reportado por Sirvio y sus colaboradores con respecto a la ausencia de una influencia negativa sobre la evocación, en este trabajo se encontró que *la administración aguda en la dosis de 500mg/kg sí produce un desempeño más pobre en comparación con las ratas control*. Es probable que la causa de esta contradicción se encuentre en la diferencia de las dosis utilizadas para cada trabajo (500mg/kg contra 50-200mg/kg).

Por otro lado los datos del presente trabajo señalan que la administración de fenobarbital (40mg/kg) no produce cambios en la cantidad de errores de referencia, *las ratas PHB mostraron prácticamente el mismo desempeño antes y después de la aplicación del fármaco* ($t=0.24$; $p=0.81$).

Un lugar en donde se han encontrado receptores con alta afinidad por los barbitúricos es el hipocampo, cuya importancia en relación con los procesos de memoria ha sido reconocida ampliamente. Se ha reportado que la inactivación

mediante aplicación intrahipocampal de muscimol, produce deficiencias en la evocación, aunque no sobre la adquisición de nuevas tareas (Moser y Moser, 1998). Moser y Moser (1998) también encontraron que el déficit de memoria que se relacionan con daño en el hipocampo está determinado por la cantidad de tejido dañado y la localización del área afectada. Para que sea posible un recuerdo eficaz es necesario que la rata cuente con por lo menos el 70 % del área dorsal del hipocampo.

Aunque el fenobarbital actúa sobre células del hipocampo, la dosis utilizadas durante éste experimento no tiene efectos desfavorables sobre la evocación, medida como la cantidad de errores de memoria de referencia, mientras que con la administración de un vehículo o de vigabatrina o en condiciones de control se produce un aumento en la cantidad de este tipo de errores cuando se mide la evocación.

Otro factor importante para la recuperación de la información almacenada es la atención.

Existen reportes que aseguran que el fenobarbital tiene efectos adversos sobre la atención (Macleod, 1978 en Aldenkamp y Vermeulen, 2002). Por otra parte se ha reportado que el uso prolongado de la vigabatrina se asocia con incrementos en puntajes de tareas que en las que se demanda la atención del sujeto.

De acuerdo con la literatura cuando se administra vigabatrina de manera aguda no parecen producirse efectos adversos significativos sobre la atención (Mazurkiewicz, Sirviö y Riekkinen, 1992) ni la memoria de trabajo (Mazurkiewicz, Sirviö, Riekkinen, 1993), lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo, en los que no se encontraron diferencias entre la cantidad de errores presentados por las ratas VGB en la última sesión de entrenamiento y los errores que obtuvieron durante la evaluación ($t=0.42$; $p=0.62$).

Por otra parte *la media más baja de errores de memoria de trabajo se presentó en el grupo PHB (0.01) y resultó ser significativamente diferente de las medias de los demás grupos* [$F(3,31)=6.02$, $p=0.003$], aunque los otros grupos no resultaron diferentes entre sí (datos no presentados).

En las últimas décadas han surgido diversos fármacos que son utilizados para el control de las crisis epilépticas, se ha propuesto que algunos de ellos pueden sustituir a los fármacos clásicos debido a las diversas ventajas que presentan, entre las que se cuenta sus menores efectos adversos sobre la cognición. Para el control de crisis agudas se siguen utilizando preferentemente antiepilépticos clásicos debido a su eficiencia. Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan la postura de utilizar el fenobarbital (un fármaco clásico) para el control de crisis agudas ya que, además de ofrecer protección contra daño neuronal y control sobre las crisis, no genera deficiencias en la evocación de información e incluso pudiera mejorarlo y

disminuye la ansiedad, además de que en este trabajo produjo una mejora en la memoria de trabajo. Por otro lado se apoyaría una postura en la que se evitara el uso de la vigabatrina para el control agudo de las crisis.

Conclusiones.

- La administración aguda de fenobarbital no genera deficiencias observables en cuanto a la recuperación de información espacial. A diferencia de esto, la vigabatrina tiene efectos sobre la conducta motora que influyen de manera desfavorable en el desempeño en una tarea de evocación de información espacial.
- Cuando se estudian los efectos de determinado fármaco sobre la memoria utilizando el laberinto radial es necesario considerar además los efectos que tal fármaco pueda tener en relación con la ansiedad.
- La obtención de una curva dosis-respuesta pudiera ser de gran utilidad para este paradigma, sin embargo cuando se trata de medir la recuperación de información de una tarea aprendida es difícil realizar varias mediciones sin generar un reaprendizaje.
- A diferencia de las etapas de adquisición y consolidación, en las que cierto nivel de ansiedad es deseable para un aprendizaje favorable, en la etapa de evocación lo más conveniente parece ser una disminución de la ansiedad. En la práctica del psicólogo podría utilizarse este principio con el fin de hacer más eficiente al sujeto cuando fuera necesario ejecutar alguna tarea en la que fuera necesaria la recuperación de información aprendida previamente, esto es promoviendo un control y disminución de la ansiedad los cuales no necesariamente deberían conseguirse con el uso de fármacos sino con alguna técnica encaminada para tal fin. En particular el estudio de la memoria de referencia en ratas resulta de particular relevancia dado que se le ha considerado como un equivalente de la memoria declarativa de los humanos, pensando en esto es pertinente considerar los efectos que los fármacos pueden tener sobre dicha función.

Referencias.

- Abrahams S., Pickering A., Polkey C. E. y Morris R. G. (1997) Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*. 35:11-24.
- Aguado-Aguilar L. (2001) Aprendizaje y memoria. *Rev. Neurol.* 32: 373-381.
- Aldenkamp A. P. y Vermeulen J. (2002) Neuropsicología de la epilepsia; Efectos de los fármacos antiepilépticos en la cognición. *Rev. Neurol.* 34: 850-857.
- Alyan S. y Jander R. (1994) Short-range homing in the house mouse. *Mus musculus*: stages in the learning of directions. *Anim. Behav.* 48: 285-298.
- Ambrosio A. F., Silva A. P. Malva J. O., Soares-da-Silva P., Carvalho A. P. y Carvalho C. M. (1999) Carbamazepine inhibits L-type Ca²⁺ channels in cultured rat hippocampal neurons stimulated with glutamate receptor agonists. *Neuropharmacology*. 38:1319-1359.
- Armijo J. A., Valdizán E. M., de las Cuevas I. y Cuadrado A. (2002) Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *Rev. Neurol.* 34: 409-429.
- Arroyo S. (1999) El Tratamiento de las Epilepsias. Guía Terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Barcelona, España. Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología.
- Arzimanoglou A., Hirsch E., Nehlig A., Castelnau P., Gressens P. y Pereira de Vasconcelos A. (2002) Epilepsy and neuroprotection: An illustrated review. *Epileptic Disord.* 3: 173-182.
- Atkinson J. C. y Shiffrin R. M. (1968) *Human Memory: A proposed system and its control processes*. En: K. W. Spence y J. T. Spence. (Eds.) *The Psychology of Learning and Motivation*. Nueva York. Academic Press.
- Ault B. Gruenthal M., Armstrong D. R. y Nadler J. V. (1986) Efficacy of baclofen and phenobarbital against the kainic acid limbic seizure-brain damage syndrome. *J Pharmacol Exp Ther.* 239: 612-7.
- Baddeley A., Bueno O., Cahill L., Fuster J. M., Izquierdo I., McGaugh J. L., Morris R. G. M., Nadel L., Routtenbrg A., Xavier G. y Da Cunha C. (2000) Neurobiology of learning and memory. Virtual Symposium. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 33: 993-1002.

- Bertoglio L. J. y Carobrez A. P. (2002) Anxiolytic effects of ethanol and phenobarbital are abolished in test-experienced rats submitted to the elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 73: 963-969.
- Bittigau P. (2002) Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *PNAS.* 99: 15089-15094.
- Blake R. V., Wroe S. J., Breen E. K. y Mcarthy R. A. (2000) Accelerated forgetting in patients with epilepsy. Evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain* 123: 472-483.
- Bliss T. V. y Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232: 331-356.
- Bower G. H. (2000) *A brief history of memory research.* En Shacter D. (Ed.) *The Oxford handbook of memory.* Oxford University Press. 3-32.
- Buckner R. (2003) Functional-Anatomic Correlates of Control Processes in Memory. *The Journal of Neuroscience.* 23: 3999-4004.
- Burgess N., Becker S., King J. A. y O'Keefe J. (2001) Memory for events and spatial context: models and experiments. *Phil. Trans. R Soc.* 356: 1493-1503.
- Burton L. A., Gilliam D., Flynn S. y Labar D. (1999). Affective verbal memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Appl Neuropsychol.* 6:115-120.
- Camfield C. S., Chaplin S., Doyle A. B., Schipiro C. H., Cummings C. y Camfield P. R. (1979) Side effects of phenobarbital in toddlers. *J Pediatr.* 95: 361-365.
- Catterall W. A. (2000) Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16: 521-555.
- Cereghino J. y Penry J. (1995) *Introduction.* Antiepileptic Drugs. Ed. Levy R.H. y Mattson R. H. Raven Press. Nueva York. 1-11.
- Chapouthier G. y Venault P. (2004) GABA-A receptor complex and memory process. *Medicinal Chemistry Reviews.* 1: 91-99.
- Churchill J. D., Herron A. H., Fang P.-C., Voss S. E. y Garraghty P. E. (1998). The Effects of the Antiepileptics Phenytoin, Carbamazepine, Valproic Acid

and Ethosuximide on Rats Learning a Water Maze Task. Presentado en INABIS '98 - 5th Internet World Congress on Biomedical Sciences en McMaster University, Canadá. 7-16 de Diciembre de 1998. Disponible en:
<http://www.mcmaster.ca/inabis98/neuropharm/churchill0693/index.html>

- Cohen M. (1992) Auditory/verbal and visual/spatial memory in children with complex partial epilepsy of temporal lobe origin. *Brain Cogn.* 20: 315-326.
- ILAE (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 30: 389-399.
- Contreras D. (2002) Modelos experimentales en epilepsia. *Rev. Neurol.* 30: 370-376.
- Coulter D. A., Huguenard J. R. y Prince D. A. (1989) Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.* 25: 582-93.
- Courville C. B. (1951) Epilepsy in mythology, legend and folktale. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society.* 16: 213-224.
- Cuellar-Herrera M., Velasco M., Velasco F., Velasco A. L., Jimenez F., Orozco S., Briones M. y Rocha L. (2004) Evaluation of GABA system and cell damage in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy showing antiepileptic effects after subacute electrical stimulation. *Epilepsia.* 45: 459-466.
- Davies P. A., Hanna M. C., Hales T. G. y Kirkness E.F. (1997) Insensitivity to anaesthetic agents conferred by a class of GABAA receptor subunit. *Nature.* 385: 820-824.
- Davies J. A. (1995) Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure.* 4: 267-71.
- Díaz J. (2002) Epilepsia. *Guías Clínicas.* 2: 1-11.
- Dekeyere A., Dewar B. y Sara S. (1987) Background stimuli as a reminder after spontaneous forgetting: Potentiation by stimulation of the mesencephalic reticular formation. *Psychobiology.* 15: 161-166.
- Dichter M. A. y Ayala G. F. (1987) Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science.* 237: 157-164.

- Dickinson-Anson H. y McGaugh J. L. (1994) Infusion of the GABAergic antagonist bicuculline into the medial septal area does not block the impairing effects of systemically administered midazolam on inhibitory avoidance retention. *Behav. Neural. Biol.* 62: 253-258.
- Dingledine R. y McBain C. J. (1999) *Glutamate and Aspartate*. En Siegel (Ed.) Basic Neurochemistry. Molecular cellular and medical aspects. Lippincott, Williams and Wilkins. U.S.A. 315-333
- Donoso A. (1983) Alteraciones orgánicas de la memoria. *Rev Med Chile* 113: 1113-1120.
- Dudley S. y Hans O. (2001) *Relationship of epilepsy and sleep*. En: Dudley S. (Ed) Epilepsy and Sleep. Physiological and clinical relationship. Academic Press. 2-15.
- Elliott E. M., Malouf A. T. y Catterall W. A. (1995) Role of calcium channel subtypes in calcium transients in hippocampal CA3 neurons. *J. Neurosci.* 15: 6433-6444.
- Ehrlich K. y Johnson-Laird P. N. (1982). Spatial descriptions and referential continuity. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 21: 296-306.
- Faiman C. P., de Eurasquin G. A. y Baratti C. M. (1992) Modulation of memory retrieval by pre-testing vasopressin: Involvement of central cholinergic nicotinic mechanism *Methods Find. Exp. Clin. Pharm.* 14: 607-613.
- Farwell J. R., Lee Y. J., Hirtz D. G., Sulzbacher S. I., Ellenberg J. H. y Nelson K. B. (1992) Phenobarbital for febrile seizures. Effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med.* 326:144-156.
- Fenton A. y Bures J. (1993) Place navigation in rats with unilateral tetrodotoxin inactivation of the dorsal hippocampus: place but not procedural learning can be lateralized to one hippocampus. *Behav Neurosci.* 107: 552-564.
- Frisk V. y Milner, B. (1990). The role of the left hippocampal formation in acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia.* 28: 349-359.
- Gillham R. A., Blacklaw J., McKee P. J. y Brodie M. J. (1993) Effect of vigabatrin on sedation and cognitive function in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 56: 1271-1275.

- Giovagnoli A. R. (1999) Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 99: 334-339.
- Giovagnoli A. R. y Avanzini G. (1996) Forgetting rate and interference effects on a verbal memory distractor task in patients with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 18: 259-264.
- Giovagnoli A. R. y Avanzini G. (2000) Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 101: 295-300.
- Glenberg A. M., Meyer M. y Lindem K. (1987). Mental models contribute to foregrounding during text comprehension. *Journal of Memory and Language.* 26: 69-83.
- Granillo R., Zaniello G. y Cristiano A. (2002) Epilepsia. Modelos experimentales. Epileptogénesis. *Revista Neurológica Argentina.* 27: 31-40.
- Halonen T., Miettinen R., Toppinen A., Tuunanen J., Kotti T. y Riekkinen P. J. Sr (1995) Vigabatrin protects against kainic acid-induced neuronal damage in the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* 195: 13-16.
- Hoing W. K. (1978) *Studies of working memory in the pigeon*. En Hulse S. H., Hoing W. K. y Fowler H. (Eds.) *Cognitive aspects of animal behavior*. Hillsdale. Lawrence Erlbaum Associates.
- Jarrard L. E. (1993) On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural. Biol.* 60: 9-26.
- Hughey D. J. y Koppenaal R. J. (1987) Hippocampal lesions in rats alter learning about intramaze cues. *Behav Neurosci.* 101: 634-643.
- Jung M. J. y Palfrayman M. G. (1996) *Vigabatrin. Mechanisms of action*. Antiepileptic Drugs. Ed. Levy R. H. y Mattson R. H. Raven Press. Nueva York. 903-913.
- Kalviaianen R., Aikia M., Partanen J., Sivenius J., Mumford J., Saksa M. y Riekkinen P. J. (1991) Randomized controlled pilot study of vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy: an interim report. *J Child Neurol.* (Suppl 2): 60-69.
- Kandel E. (2001) *Mecanismos celulares del aprendizaje y sustrato biológico de la individualidad*. En: Kandel Ed. *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill. México. 1247-1278.

- Kandel E., Kupfermann I. e Ibensen S. (2001) *Aprendizaje y Memoria*. En: Kandel Ed. Principios de Neurociencia. McGraw-Hill. México. 1227-1246.
- Kandel E. y Siegelbaum S. (2001) *Integración sináptica*. En: Kandel Ed. Principios de Neurociencia. McGraw-Hill. México. 207-228.
- Keith J. R., Pitts R. C., Pezzuti T. y Galizio M. (2000) Phenobarbital pre-treatment prevents kainic acid-induced impairments in acquisition learning. *Life Sci.* 67: 643-650.
- Keith J. R., Pitts R. C., Pezzuti T. y Galizio M. (2003) Effects of positive GABA(A) modulators on a multiple-component, repeated-acquisition test of spatial learning. *Behav Pharmacol.* 14: 67-75.
- Kelsey J. E. y Vargas H. (1988) Medial septal lesions disrupt spatial mapping ability in rats. *Behav. Neurosci.* 102: 289-293.
- Kim H., Yi S., Son E. I. y Kim J. (2003) Differential effects of left versus right mesial temporal lobe epilepsy on Wechsler intelligence factors. *Neuropsychology.* 17: 556-565.
- Lang A. P. y de Angelis L. (2003) Experimental anxiety and antiepileptics: the effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 25: 265-271.
- Livezey G. T., Rayburn W. F. y Smith C. V. (1992) Prenatal exposure to phenobarbital and quantifiable alterations in the electroencephalogram of adult rat offspring *Am J Obstet Gynecol.* 167: 1611-1615.
- Macdonald R. L. y Kelly K. M. (1994) Mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 35, Suppl 4: S41-S50.
- Macdonald R. L. y Kelly K. M. (1995) Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia.* 36, Suppl 2: S2-S12.
- Macdonald R. L. y Meldrum B. (1996) *Principles of Antiepileptic Drug Action*. Antiepileptic Drugs. Ed. Levy R. H. y Mattson R. H. Raven Press. Nueva York. 61-77.
- Maestú F., Martín P., Sola R. G. y Ortiz T. (1999) Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia *Rev. Neurol.* 28: 793-798.

- Malagón-Valdez J. (2003) Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos. *Rev. Neurol.* 36: 288-292.
- Manning C. A., Stone D. L. y Gold P. E. (1998) Glucose enhancement of 24 h memory retrieval in healthy elderly humans. *Behv. Brain. Res.* 93:71-76.
- Martin J. H. (2003) Neuroanatomy. Text and Atlas. 3era. Ed. Estados Unidos. McGraw-Hill.
- Mayeux R., Brandt J., Rosen J. y Benson D. F. (1980) Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 30:120-125.
- Mazurkiewicz M., Sirviö J. y Riekkinen P. Sr. (1992) Effects of single and repeated administration of vigabatrin on the performance of rats in a 5-choice serial reaction time task. *Epilepsy Res.* 13: 231-237.
- Mazurkiewicz M., Sirviö J. y Riekkinen P. Sr. (1993) Effects of single and repeated administration of vigabatrin on the performance of non-epileptic rats in a delayed non-matching to position task. *Epilepsy Res.* 15: 221-227.
- McCormick D. A. y Contreras D. (2001) On the cellular and network basis of epileptic seizures. *Annu. Rev. Physiol.* 63: 815-846.
- Mcintosh G. (1992) *Neurological Conceptualization of Epilepsy*. En: Bennet T. (Ed.) *The Neuropsychology of Epilepsy*. Plenum Press. 17-37.
- McKernan R. M. y Whiting P. J. (1996) Which GABA_A-receptors really occur in the rat brain?. *Trends Neurosci.* 19:139-143.
- McKernan R. M., Rosahl T. W. y Reynolds D. S. (2000) Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha subtype. *Nat. Neurosci.* 3: 587-592.
- Meador K. J. (2002) Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology.* 58, Suppl 5: S21-S26.
- Meador K.J., Loring D.W, Moore E.E., Thompson W.O., Nichols M.E., Oberzan R.E., Durkin M.W, Gallagher B.B. y King D.W. (1995) Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults *Neurology.* 45:1494-1499.
- Mercade-Cerda J. M. (1996) Antiepileptic drugs: mechanism of action. *Neurologia.* 11, Suppl 4: S93-S99.

- Middaugh L. D., Blackwell A. Boogan W. O. y Zemp J. W. (1981) Brain concentrations of Phenobarbital and Behavioral Activation or Depression. *Pharm Biochem Beh.* 15: 723-728.
- Milner B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery.* 19: 421-496.
- Morris R. (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 11: 47-60.
- Moser M. y Moser E. I. (1998) Distributed Encoding and Retrieval of Spatial Memory in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscienc.* 18: 7535-7542.
- Nemeroff (2003) The role of GABA in pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin.* 37: 133-146.
- Obradovic D. I., Savic M. M., Andjelkovic D. S., Ugresic N. D. y Bokonjic D. R. (2004) The influence of midazolam on active avoidance retrieval and acquisition rate in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 77: 77-83.
- Ochoa J. G. y Riche W. (2002) Antiepileptic Drugs : An Overview. *EMedicine.* [en línea] 02 de octubre de 2004. Disponible en: <http://www.emedicine.com/neuro/topic692.htm>
- O'Keefe J. y Dostrovsky J. (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34: 171-175.
- Okuhara D. Y. y Beck S. G. (1994) 5-HT1A receptor linked to inward-rectifying potassium current in hippocampal CA3 pyramidal cells. *J Neurophysiol.* 71(6):2161-7.
- Olsen R. W. (2002) *GABA*. En: Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff (Eds.) *Neuropsychopharmacology. The 5th Generation in Progress.* American College of Neuropsychopharmacology. 159-169.
- Olton D. S. y Samuleson R. J. (1976) Remembrance of Placed Passed: Spatial Memory in Rats. *J Exp Psychol Animal Behav Processes.* 2: 97-116.
- Olton D. y Papas B. (1979) Spatial Memory and Hippocampal Function. *Neuropsychologia.* 17: 669-682.

- Olton D. y Werz M. (1978) Hippocampal Function and Behavior: Spatial Discrimination and Response Inhibition. *Physiology and Behavior*. 20: 597-605.
- Passig C. (1995) Los sistemas de memoria. *Revista de psicología*. 5: 27-34.
- Pellow S., Chopin P., File S. F. y Briley M. (1985) Validation of open: closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in rats. *J Neurosci. Methods*. 14: 149-167.
- Pillon B., Bazin B., Deweer B., Ehrle N., Baulac M. y Dubois B. (1999) Specificity of memory deficits after right or left temporal lobectomy. *Cortex*. 35: 561-571.
- Prichard J. W. y Ransom B. R. (1995) *Phenobarbital. Mechanisms of Action*. Antiepileptic Drugs. Ed. Levy R.H. y Mattson R. H. Raven Press. Nueva York. 359-369.
- Provinciali L., Bartolini M., Mari F., Del Pesce M. y Ceravolo M. G. (1996) Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 94: 12-18.
- Poncer J. C., McKinney R. A. y Gahwiler B.H. (1997) Either N- or P-type calcium channels mediate GABA release at distinct hippocampal inhibitory synapses. *Neuron* 18: 463-472.
- Porras E. y Gutiérrez J. (2002) Dieta cetogénica en epilepsia infantil intratable. Una alternativa de tratamiento. *Rev. Méx. Neuroci*. 3: 297-301.
- Read G. W., Cutting W. y Furst A. (1960) Comparison of excited phases after sedatives and tranquilizers. *Psychopharmacologia*. 1: 346-350.
- Richard W., Olsen y Timothy M. D. (1999) *GABA and Glycine*. En Siegel (Ed.) Basic Neurochemistry. Molecular cellular and medical aspects. Lippincott, Williams and Wilkins. U.S.A. 335-346.
- Richards R. y Perlstein M. (1946) Tridione. A new drug for the treatment of convulsive and related disorders. *Arch. Neurol.*, 55: 164-165.
- Riedel G., Micheau J., Lam A. G. M., Roloff E. L., Marin S. J., Bridge I. I., de Iloz L., Poeschel B., McCulloch J. y Morris R. G. M. (1999) Reversible neural

- inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nature Neurosci.* 2: 898-905.
- Rodríguez W. A., Rodríguez S. B., Phillips M. Y. y Martínez J. L. Jr (1993) Post-reactivation cocaine administration facilitates later acquisition of an avoidance response in rats. *Behav. Brain Res.* 59: 125-129.
- Rogers C. J., Twyman R. E. y Macdonald R. L. (1994) Benzodiazepine and beta-carboline regulation of single GABA A receptor channels of mouse spinal neurones in culture. *J. Physiol.* 475: 69-82.
- Rogel-Fuchs Y., Newman M. E., Trombka D., Zahalka E. A. y Yanai J. (1992) Hippocampal cholinergic alterations and related behavioral deficits after early exposure to phenobarbital. *Brain Res Bull.* 29: 1-6
- Roussó T., Coredero A., Rodríguez Y., Suárez I. y Alonso E. (2003) Aspectos Históricos del Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 12: 1-2.
- Sánchez J. (1991) *Historia de la Epilepsia. Sinopsis Neuropsiquiátrica.* En: Portellas J. (Ed.) Las epilepsias. Cepe S.A. Madrid. 55-64.
- Sara S. J. (1985) Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann. NY Acad. Sci.* 444: 178-193.
- Sara S. J. (2000) Retrieval and Reconsolidation Toward a Neurobiology of Remembering. *Learning and Memory.* 7: 73-84.
- Sara S. y Remacle J. F. (1977) Strinine-induced passive avoidance facilitation after electroconvulsive shock or undertraining: A retrieval effect. *Behav. Biol.* 19: 465-475.
- Sara S. y Devauges V. (1989a) Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain. Res.* 438: 401-411.
- Sara S. y Devauges V. (1989b) Idazoxan, an alpha2 antagonist facilitates memory retrieval in the rat. *Behav. Neural Biol.* 51: 401-411.
- Shacter D. L., Anthony D. W. y Bnuckner R. L. (2000) *Memory systems of 1999.* En Shacter D. (Ed.) The Oxford handbook of memory. Oxford University Press. 3-32.
- Schmidt D. (2002) The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade use in epilepsy. *Epilepsy Research.* 1-12.

- Schmitt U. y Hiemke C. (2002) Tiagabine, a gamma-amino-butyric acid transporter inhibitor impairs spatial learning of rats in the Morris water-maze. *Behav. Brain. Res.* 133: 391-394.
- Secretaria de Salud (2004) Epilepsia. Frecuencia en México [en línea] 21 marzo 2004. Disponible en:
http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/epi_frecmex.htm
- Selwa L. M., Berent S., Giordani B., Henry F. R., Buchtel H. A. y Ross D. A. (1994) Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia.* 35: 743-749.
- Sharma A. K., Khosla R., Mehta V. L. y Kela A. K. (1996) Antiepileptic Agents: Newer Generation *Indian Journal of Pharmacology* 28: 1-10.
- Sirvio J., Ylinen A., Lahtinen H., Ronkainen A., Riekkinen P. Jr., Halonen T. y Riekkinen P. J. (1991) The effect of subchronic administration of vigabatrin on learning and memory in nonepileptic rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 39: 205-210.
- Straub H., Kohling R. y Frieler A. (2000) Contribution of L-type calcium channels to epileptiform activity in hippocampal and neocortical slices of guinea-pigs. *Neuroscience* 95: 63-72.
- Squire L. R. y Zola S. M. (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 13515-13522.
- Thompson S. A., Whiting P. J. y Wafford K. (1996) Barbiturate interactions at the human GABAA receptor: dependence on receptor subunit combination. *Br. J. Pharmacol.* 117: 521-527.
- Tolman, E. C. (1948) Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* 55: 189-208
- van Luijckelaar E. L., Ates N. y Ceonen A. M. (1995) Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia* 36: 86-92.
- Vasconcelos-Dueñas D. (2001) Epilepsia: ¿Enfermedad discapacitante? Tema propiciatorio para EPI-G*,**. *Gac Méd Méx* [en línea]. 137. 09 de mayo de 2004. Disponible en:
http://scielomx.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132001000100014&lng=en&nrm=iso. ISSN 0016-3813.

- Velasco F., Jiménez F. y Márquez I. (1996) Estimulación eléctrica del tálamo en el tratamiento de la epilepsia de difícil control. Estudio a largo plazo. *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.* 59: 124-33.
- Velasco F., Velasco M., Velasco A., Menez D. y Rocha L. (2001) Electrical Stimulation for Epilepsy: Stimulation of Hippocampal Foci. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 77: 223-27.
- Venault P., Chapouthier G., Prado de Carvalho L. y Rossier J. (1992) Effects of convulsant ligands of the GABA-benzodiazepine receptor complex in conflict and learning tasks in mice. *Encephale.* 18: 655-660.
- Vergens M., Boehrer A. y Simler S. (1997) Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences and convulsive seizures. *Eur. J. Pharmacol.* 332: 245-255.
- Walker J. A. y Olton D. S. (1984) Fimbria-fornix lesions impair spatial working memory but not cognitive mapping. *Behav. Neurosci.* 98(2): 226-242.
- Wheeler D. B., Randall A. y Tsien R.W. (1994) Roles of N-type and Q-type Ca²⁺ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science* 264: 107-111.
- Whishaw I. Q., Cassel J.-C. y Jarrard L. E. (1995) Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: a dissociation between getting there and knowing where. *J. Neurosci.* 15: 5779-5788.
- William T. (2003) Does serotonin play a role in Epilepsy? *Epilepsy Currents.* 3: 173-177.
- Zarrindast M. R., Bakhsha A., Rostami P. y Shafaghi B. (2002) Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *J. Psychopharmacol.* 16: 313-319.
- Zarrindast M. R., Sadegh M. y Shafaghi B. (1996) Effects of nicotine on memory retrieval in mice. *Eur J. Pharmacol.* 295: 1-6.
- Zhang X., Velumian A. A. y Jones O. T. (2000) Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 41, Suppl 1: S52-S60.
- Zubicaray G., McMahon K., Wilson S., y Muthiah S. (2001) Brain Activity During the Encoding, Retention, and Retrieval of Stimulus Representations. *Learning and Memory.* 8: 243-51.