



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA
EN LA EPILEPSIA EXPERIMENTAL**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A
JACQUELINE VALERIO MUÑOZ**

DIRECTOR

Dr. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL



CDMX, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Este proyecto no hubiese podido ser escrito sin el apoyo, el cariño y la paciencia de mi familia. Quiero agradecer a las personas que me ofrecieron su ayuda en el transcurso de este trabajo, algunos no son mencionados en estas páginas, pero tiene la misma importancia. En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Víctor Magdaleno: por la invitación que me hizo para acudir al laboratorio compartiéndome una manera distinta de ver la ciencia, sus saberes y conocimientos, pero sobre todo su amistad. También deseo agradecer a las personas que conforman el laboratorio de neurofisiología del control y la regulación, por las enseñanzas, la paciencia y las experiencias vividas. En especial a mis compañeros Claudia, Josué y Gerardo por compartirme su experiencia, su ayuda y su entusiasmo.

Dedico este trabajo a las personas más completas que he conocido, cuya sabiduría me acompaña y que siempre está a mi lado: a mis padres, gracias por la libertad que me dieron para elegir mi camino.

ÍNDICE

Resumen

Introducción

1. Epilepsia	8
1.1 Historia y definición de epilepsia	8
1.2 Crisis epilépticas, epilepsia y epileptogénesis	9
1.3 Clasificación de las crisis epilépticas y epilepsias	10
1.3.1 Crisis focales	11
1.3.2 Crisis generalizadas	11
1.3.3 Crisis desconocidas	11
1.3.4 Epilepsias y síndromes epilépticos	14
1.4 Tratamiento para la epilepsia	14
1.5 Modelos experimentales de epilepsia	16
1.5.1 Modelo experimental del PTZ	18
2. Núcleo reticular del tálamo	20
2.1 Anatomía del núcleo reticular del tálamo	20
2.2 Propiedades de las neuronas del núcleo reticular del tálamo	21
2.2.1 Propiedades electrofisiológicas de las neuronas del NRT	23
2.3 El núcleo reticular del tálamo generador de husos de sueño	26
2.3.1 El núcleo reticular del tálamo y las crisis de ausencia	27
3. Estimulación cerebral profunda	28
3.1 Mecanismos de acción de la DBS	28
3.2 La estimulación cerebral profunda como terapia alternativa	30
3.3 La estimulación cerebral profunda como tratamiento para la epilepsia	31
3.4 La DBS en el núcleo reticular del tálamo un tratamiento para la epilepsia	32
Justificación	34
Objetivos	34

Hipótesis	35
Variables	35
Metodología experimental	35
1. Aparatos	35
2. Materiales	36
3. Sustancias	36
4. Anestesia	37
5. Implantación de electrodos	37
6. Registro	37
7. Verificación de posición de electrodos	38
8. Análisis de datos	38
Resultados	41
Discusión	50
Conclusiones	53
Alcances y perspectivas	53
Referencias bibliográficas	54

Índice de tablas

Tabla 1. Modelo animal de las crisis convulsivas.....	18
---	----

Índice de figuras

Figura 1. ILAE 2017 clasificación de los tipos de epilepsia.....	12
Figura 2. Mapa de comparación entre la terminología utilizada.....	13
Figura 3. Estructura química del pentilene tetrazol.....	19
Figura 4. Relaciones funcionales entre la corteza, el tálamo y el NRT.....	22
Figura 5. Tipos de neuronas del NRT.....	22
Figura 6. Diferentes tipos de disparo de las neuronas del NRT.....	26
Figura 7. Equipo utilizado para obtener el registro multiunitario.....	39
Figura 8. Tratamiento experimental utilizado para el registro.....	40
Figura 9. Tipos de disparo del NRT.....	41
Figura 10. Cambios en la morfología de las ráfagas provocados por el PTZ.....	43
Figura 11. Promedio de disparos del grupo control a lo largo del experimento.....	44
Figura 12. Cambios en la actividad del NRT inducidos por el PTZ.....	44
Figura 13. Histogramas y raster de la actividad multiunitaria.....	45
Figura 14. Promedio de disparos del grupo DBS.....	47
Figura 15. Cambios en la actividad del NRT inducidos por el PTZ.....	48
Figura 16. Histogramas y raster de la actividad multiunitaria.....	50

Lista de abreviaturas

EEG	Electroencefalograma
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
PTZ	Pentilenetetrazol
SNC	Sistema nervioso central
DEO	Descarga espiga-onda
CCTC	Crisis tónico-clónica generalizada
Ca²⁺	Calcio
K⁺	Potasio
Na⁺	Sodio
Cl⁻	Cloro
Cx	Corteza cerebral
DBS	Deep brain stimulation
EPSPs	Potencial postsináptico excitatorio
IPSPs	Potencial postsináptico inhibitorio
FAE	Fármacos antiepilépticos
ILAE	International League Against Epilepsy
LTS	Low threshold spikes
NRT	Núcleo reticular del tálamo
mA	Microampers
Hz	Hertz
TC	Tálamocortical
CT	Corticotalámico

Resumen

La epilepsia es un trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente por la aparición de episodios paroxísticos recurrentes, asociados a la hiperexcitación de grupos neuronales. De acuerdo con los datos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la epilepsia constituye un problema de salud pública que afecta alrededor de 40 millones de personas en el mundo. Tan solo en México existen 20 millones de personas con epilepsia, de las cuales aproximadamente el 30% son refractarios a los medicamentos, por lo que resulta necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento.

Entre los tratamientos alternativos que han mostrado efectividad para el control de la actividad convulsiva se encuentra la estimulación cerebral profunda (DBS *Deep Brain Stimulation*, por sus siglas en inglés), que ayuda a disminuir el número de crisis. Sin embargo, existen algunas estructuras implicadas en la generación y mantenimiento de la actividad epileptiforme que han sido poco estudiadas. Por ejemplo, el núcleo reticular del tálamo (NRT), una estructura compuesta por neuronas tipo marcapasos relacionadas con el sueño, la vigilia y la actividad epileptiforme. Investigaciones recientes han demostrado que la DBS en el NRT modifica la sincronización cerebral retardando la actividad convulsiva. Sin embargo, los mecanismos de acción aún son desconocidos.

El objetivo de este trabajo es analizar los cambios en la actividad multiunitaria del NRT provocados por la DBS en un modelo agudo de crisis no convulsivas. Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar, anestesiadas con uretano y sulfato de atropina. Se implantaron dos electrodos epidurales en el lóbulo frontal izquierdo para el registro electroencefalográfico (EEG), un microelectrodo para el registro extracelular y un electrodo bipolar para la estimulación cerebral (100 Hz, 0.1 ms, 200 μ A). Las neuronas registradas fueron divididas en dos grupos: el grupo control, que sólo recibió la aplicación de pentilenetetrazol (PTZ). El grupo DBS, que recibió la estimulación seguido de la aplicación de PTZ.

Los resultados muestran que el NRT exhibe tres modos de disparo: tónico, ráfaga y mixto. La aplicación de PTZ modifica el patrón de disparo a ráfaga, disminuyendo

significativamente la frecuencia. Por otra parte, la DBS modificó el patrón de disparo a un modo mixto manteniendo este patrón aun después de la aplicación del fármaco, evitando que las neuronas dispararen en ráfaga. Concluimos que el NRT puede regular la generación y propagación de oscilaciones mediante su disparo en ráfaga. Además, la DBS interrumpe la actividad oscilatoria, reemplazando las ráfagas por un disparo mixto. Este patrón es suficiente para mantener la frecuencia de disparo neuronal, evitando la hipsincronización. Los efectos clínicos de la estimulación podrían aumentar la inhibición intrarreticular, provocando la desincronización del circuito y teniendo un efecto protector ante las crisis

1. Epilepsia

1.1 Historia y definición de epilepsia

Fuera del ámbito académico las personas consideran a los trastornos neurológicos como nuevos o derivados de los avances científicos de este siglo, suelen pensar que el estudio y los tratamientos son novedosos, sin embargo, en su mayoría tiene muchos años de historia, un ejemplo claro es la epilepsia. El primer registro sobre la epilepsia se encuentra en el código Hammurabi en el año 2000 a.c fue escrito por los babilónicos, quienes consideraban a la epilepsia como una enfermedad vergonzosa, resultado de un castigo divino por haber transgredido las leyes. Los esclavos que sufrían epilepsia durante esta época podían ser devueltos al anterior dueño si mostraban síntomas de la enfermedad. Hipócrates de Cos (siglo V y IV a.c) escribió que la epilepsia era una enfermedad hereditaria y que sus causas estaban en el cerebro, un cerebro rebosado en un superfluo de flema.

En la época romana la epilepsia volvió a ser vista como una enfermedad impura y contagiosa, lo que impedía que las personas se sentaran en la misma mesa con un epiléptico y escupieran al suelo si se cruzaban con un enfermo por su camino. Durante la edad moderna a causa de la Inquisición muchos epilépticos fueron quemados en la hoguera porque se pensaba que la enfermedad era causada por algo diabólico. En América los mexicas llamaban a la epilepsia *yolpapatzimiquiltzy* y era atribuida a una debilidad del corazón, mientras que los mayas la llamaban *tut tub ik'al'* que significa "quien respira con agitación".

Fue hasta el siglo XIX que se vuelve a plantear el origen orgánico de la enfermedad, en 1870 Hughlings Jackson estableció la relación entre la organización en la corteza motora y la base de las crisis epilépticas, es decir que estableció el origen de las convulsiones en el cerebro. En el siglo XX Hans Berger (1929) hizo el primer registro de la actividad eléctrica del cerebro, este avance además de aclarar el origen fisiológico de la epilepsia abrió paso a los fármacos antiepilépticos que permitirían el control de las crisis en la mayoría de los pacientes y con ello la mejora en la calidad de vida (Figuroa-duarte & Campbell-araujo, 2015; Garca-Albea Ristol, 2007).

El término epilepsia viene del griego *epilambaneim* (ser tomado por sorpresa). Es una de las enfermedades más comunes en el mundo, en México existen alrededor de 20 millones de personas con epilepsia (Programa Prioritario de Epilepsia [PPE], 2018).

La epilepsia es una enfermedad neurológica que se caracteriza por la constante predisposición a generar crisis epilépticas (Fisher et al., 2014). Se asocia a movimientos y a ondas cerebrales anormales que son consecuencia de las descargas hipersincrónicas de poblaciones neuronales, estas descargas son el resultado del aumento en su excitabilidad (Patel, Tewari, Chaunsali, & Sontheimer, 2019).

La epilepsia debe ser vista como una familia de enfermedades en lugar de ser considerada como una sola enfermedad, para enfatizar que comprende muchos desórdenes. Es clasificada en tres categorías basadas en su etiología: como consecuencia directa de un defecto genético (genética), con causas estructurales o metabólicas (estructural o metabólica) y sin conocimiento de la causa (desconocida) (Torres, 2015).

1.2 Crisis epilépticas, epilepsia y epileptogénesis

Las crisis epilépticas se definen como una ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas, resultantes de una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro (Liga Internacional de Lucha Contra la Epilepsia ILAE, Fisher et al., 2014). El proceso de propagación de una crisis epiléptica es la ictogénesis, que implica alteraciones en la excitabilidad de las neuronas. La hiperexcitación neuronal puede ser causada por factores dependientes de la propia célula, por el entorno celular o por la influencia de la organización de las redes neuronales sobre su excitabilidad. Cuando las crisis son prolongadas o recurrentes es llamado estado epiléptico. La manifestación clínica de las crisis epilépticas depende de la localización del foco epiléptico, del patrón de propagación, de la maduración cerebral, del ciclo sueño-vigilia, de la medicación, entre otros factores (Fisher et al., 2005; Torres, 2015).

La epilepsia existe cuando se presenta una crisis epiléptica y el cerebro demuestra una tendencia patológica y duradera a tener crisis recurrentes e implica consecuencias

neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Para que una persona sea diagnosticada con epilepsia necesita: 1) presentar como mínimo dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas por 24 horas, 2) una crisis no provocada (o refleja) con probabilidad de futuras crisis, con un riesgo a los 10 años similar al que ocurre cuando aparecen dos crisis no provocadas (al menos al 60%), 3) diagnóstico de síndrome de epilepsia. Para que se considere resuelta la enfermedad el individuo no debe de presentar crisis epilépticas por lo menos en 10 años y no utilizar fármacos anticonvulsivos en 5 años, a los que tienen un síndrome edad-dependiente y han superado la edad (Fisher, 2017).

El proceso por el cual las crisis se vuelven recurrentes se denomina epileptogénesis e implica cambios en la estructura de las redes neuronales. Es el resultado del desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores de la actividad neuronal y de su propagación. El estado hiperexcitable de las neuronas epileptógenas puede ser consecuencia del aumento de neurotransmisores excitadores, de la disminución de neurotransmisores inhibidores, de una alteración de los canales iónicos controlados por voltaje o de una alteración en las concentraciones iónicas intracelulares o extracelulares que favorecen la despolarización de la membrana celular (Torres, 2015). Comprender los cambios que ocurren en el sistema nervioso central (SNC) es clave para prevenir y/o controlar la epilepsia, los mecanismos implicados incluyen desde una organización molecular (expresión genética), hasta organizaciones estructurales (redes neuronales).

1.3 Clasificación de las crisis epilépticas y epilepsias

La clasificación de las crisis epilépticas está basada en tres criterios: 1) el lugar en el cerebro donde se originan las convulsiones, 2) el nivel de conciencia durante la crisis, 3) otras características (Dhinakaran & Mishra, 2019). Se han hecho varias modificaciones a lo largo del tiempo a la descripción de los tipos de crisis y las epilepsias, con el propósito de formar un lenguaje común para la comunidad científica. La comisión sobre la clasificación y Terminología del ILAE reconoce tres tipos de crisis: focal, generalizada y desconocida o no clasificable (figura 1).

1.3.1 Crisis Focales

El término focal es sinónimo del antiguo término parcial, las crisis focales son originadas entre redes neuronales limitadas en un hemisferio, pueden ser originadas en estructuras subcorticales o de la corteza cerebral (Berg et al., 2010). Se subdividen en dos clases: convulsiones conscientes focales (que corresponde a la clasificación de 1981 “convulsiones parciales simples”) y convulsiones focales con consciencia deteriorada (“convulsiones parciales complejas”) (figura 2). Saber el nivel de consciencia durante las crisis tiene una implicación práctica para predecir su impacto en el comportamiento. Los automatismos en las convulsiones focales son movimientos robóticos repetitivos y semi-estructurados, por ejemplo, chasquear los labios, pasearse, acariciarse, frotarse las manos, repetir frases, desvestirse u otras operaciones automáticas (Fisher et al., 2017; Torres, 2015).

1.3.2 Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas inician en algún punto de una red neuronal que rápidamente involucra a redes distribuidas bilateralmente que pueden pertenecer a estructuras corticales o subcorticales, pero no necesariamente incluyen a toda la corteza. Son clasificadas como convulsiones de inicio generalizado motor y no motor (ausencia) (Fisher et al., 2017). Involucra al tallo cerebral, la corteza prefrontal y los mecanismos de los ganglios basales (Engel, 2006).

1.3.3 Crisis desconocidas

El término de crisis desconocidas se utiliza cuando no está claro si el comienzo es focal o generalizado, o si la información es inadecuada para establecer el diagnóstico y clasificación correcta de una crisis (Torres, 2015).

ILAE 2017 Clasificación de los tipos de crisis



Figura 1. ILAE 2017 clasificación de los tipos de epilepsia. Modificado de Fisher (2017).

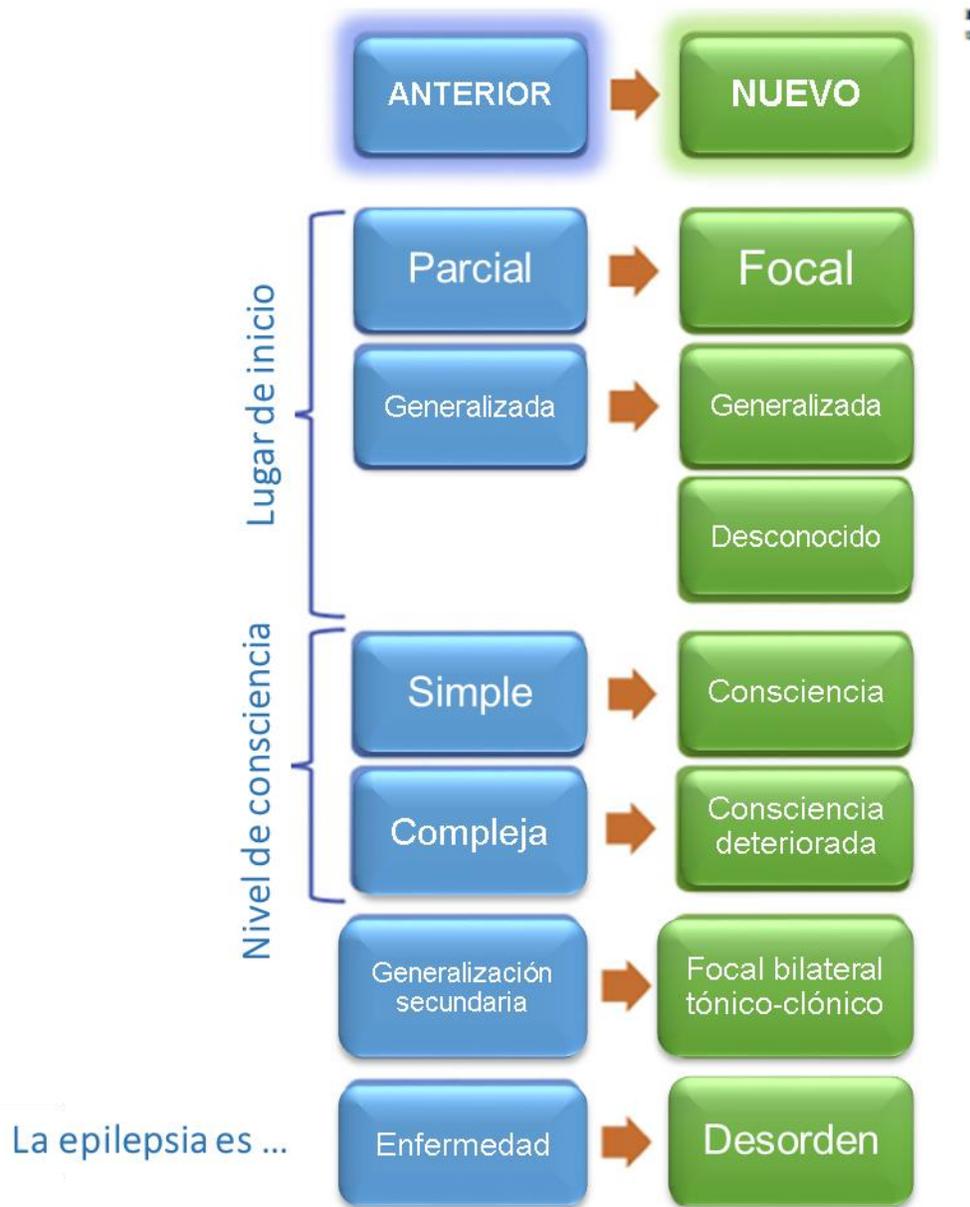


Figura 2. Mapa de comparación entre la terminología utilizada en 1981 y la nueva terminología del 2017. Modificada de Walter-Falco, Scheffer & Fisher (2018).

1.3.4 Epilepsias y síndromes epilépticos

El diagnóstico de la epilepsia implica una anormalidad epileptogénica persistente en el cerebro que es susceptible a generar actividad paroxística espontánea. Un síndrome epiléptico es definido como un conjunto de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única. Los síndromes epilépticos fueron distinguidos de los desórdenes epilépticos, ya que los segundos son definidos como una condición patológica de una etiología singular, específica y definida (Engel, 2006).

Para que sea diagnosticado como síndrome epiléptico es importante la edad de inicio de las crisis, la historia familiar de epilepsia, el tipo de crisis, los signos y síntomas neurológicos asociados. Estos síndromes son divididos en crisis generalizadas (epilepsias generalizadas) y crisis focales (parciales o focales). Cuando la causa del síndrome es conocida, la epilepsia es referida como sintomática o secundaria, epilepsia idiopática o criptogénica cuando se desconoce la causa (Magdaleno-Madrigal, 2011).

1.4 Tratamiento para la epilepsia

Para indicar un tratamiento contra la epilepsia es necesario presentar una crisis no provocada con probabilidad de presentar futuras crisis. Los fármacos antiepilepticos (FAE) ofrecen un control satisfactorio de las crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes, sin embargo, existe más del 30% que no responden a los FAE, y son considerados como pacientes refractarios (Liu, Slater, & Perkins, 2017).

La elección de los FAE debe ser propuesta por un neurólogo de manera personalizada, basado en varios factores tales como el tipo de crisis, la presencia de síndromes epilépticos, el uso de otros medicamentos, comorbilidad y estilo de vida. La calidad y las recomendaciones de los medicamentos es diferente, según el tipo de crisis. Los fármacos anticonvulsivos modifican selectivamente la excitabilidad de las neuronas relacionadas al inicio de las crisis, bloqueándolas sin alterar la actividad de las neuronas no epilépticas. La acción de los FAE está guiada para modular la actividad de los canales iónicos (fenitoina, carbamacepina, lamotraginina), aumentar la actividad inhibitoria

(pentobarbital, benzodiacepinas, vigabatrina, entre otros) o disminuir la actividad excitatoria (pentorbabiral) (Magdaleno-Madrigal, 2011). Aunque cada FAE tiene un perfil de efectos adversos, los efectos en el sistema nervioso central son predominantes y pueden afectar la calidad de vida de las personas.

Cuando un paciente refractario continúa presentando crisis epilépticas continuas a pesar de ser tratado con FAE, es candidato para otros tratamientos. La intervención quirúrgica en el foco epiléptico es utilizada para disminuir la actividad epiléptica, cuando los pacientes son seleccionados adecuadamente la cirugía disminuye la frecuencia de las crisis y en algunos casos son eliminadas (en un 76%), pueden presentar crisis sin pérdida de consciencia, mejorando la calidad de vida del paciente. Aunque los beneficios son importantes existen efectos adversos, las deficiencias cognitivas son comunes después de la cirugía, por ejemplo, en una resección del lóbulo frontal izquierdo es asociado con déficits de memoria verbal (44%) y déficits de denominación (34%). Otros efectos adversos de la cirugía son déficits neurológicos (5%), complicaciones médicas (infección intracerebral, hidrocefalia 1,5%), fuga de líquido cerebroespinal (8.5%), meningitis aséptica (3.6%) e infecciones bacterianas no cerebrales (3%) (Liu et al., 2017).

La estimulación del nervio vago disminuye las crisis epilépticas que presenta el paciente. Los pacientes refractarios que no son candidatos para cirugía o a quienes no les ha parecido eficaz pueden ser candidatos para la estimulación del nervio vago. Sólo es aplicable a personas mayores de 12 años, el proceso consiste en implantar un estimulador del nervio vago, alimentado por batería en el nervio vago izquierdo y es unido a un marcapasos programado. La actividad aferente vagal suprime los circuitos eléctricos en el cerebro que inician las crisis (Magdaleno-Madrigal, 2011).

Existen varios tratamientos emergentes para la epilepsia, por ejemplo, la neuromodulación tiene efectos de larga duración que protegen el cerebro, modificando la organización del SNC. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (TMSR, *Transcranial Magnetic Stimulation*, por sus siglas en inglés), la estimulación cerebral profunda (DBS, *Deep Brain Stimulation*, por sus siglas en inglés) y la estimulación eléctrica del nervio vago son ejemplos de la neuromodulación.

Es posible encontrar terapias complementarias o alternativas de las que no se tienen pruebas suficientes sobre su eficacia, por ejemplo, la acupuntura, la medicina china tradicional, los cannabinoides, la melatonina, los suplementos de vitaminas y el yoga. Aunque el tratamiento por FAE es altamente efectivo, aún existen pacientes refractarios y con ello la necesidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento menos invasivas. Existen investigaciones con animales que nos ayudan a entender y a probar nuevas terapias, todas enfocadas a mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsia.

1.5 Modelos experimentales de epilepsia

La epilepsia es considerada un problema de salud pública con un impacto físico, social, cognitivo y económico significativo, la necesidad de conocer los mecanismos básicos y formular nuevos tratamientos eficaces para la epilepsia ha llevado a los científicos a plantear preguntas, para responderlas se han utilizados modelos experimentales con animales que intentan recrear los síntomas, estos modelos pueden producir cambios a nivel conductual y en el electroencefalograma (EEG) parecidos a los observados en pacientes epilépticos.

Se considera a un modelo animal válido cuando reproduce total o parcialmente una serie de características clínicas, que puedan ser utilizadas en los humanos o en otras especies animales. Un modelo ideal para la generación de crisis epilépticas debe cumplir los siguientes puntos (García García, García Morales, & Matías Guiu, 2010) (Reid & Sybert 1984 en Magdaleno-Madrigal, 2011):

- a) Las anomalías EEG inducidas por la manipulación experimental deben ser semejantes a las observadas en registros de humanos con epilepsia.
- b) Las crisis epilépticas presentadas en el modelo animal deben ocurrir espontáneamente por meses o por años después de la producción del foco experimental.
- c) Las características electrofisiológicas deben ser similares a las reportadas en neuronas de focos epilépticos en humanos.

- d) Debe existir control experimental preciso del área nerviosa, así como el tamaño de las lesiones epileptógenas.
- e) Control experimental adecuado de la cronología del desarrollo de las crisis.
- f) Precipitación segura de las crisis por la manipulación experimental, deben ser identificable y reproducible.

Los modelos se clasifican comúnmente como agudos los cuales tienen efectos temporales, son inducidos mediante la administración de fármacos o por estimulación eléctrica, o crónicos, que permiten modular la propagación gradual de un evento convulsivo, requieren más cuidado, trabajo y costos. Existen animales modificados genéticamente que presentan algún tipo de crisis de ausencia como las ratas GAERS (*Genetic Absence Epilepsy Rats FROM Strasbourg*) WAG/Rij (*Wistar Albino Glaxo/Rij rat*), o los ratones knockout (Garcia Garcia et al., 2010).

Para reproducir las características clínicas de las personas que tienen epilepsia (Tabla 1) se puede administrar metales como el cobalto, el hidróxido de aluminio, estimular eléctricamente, por ejemplo, con electroshock, y/o kindling. Inyectar quimioconvulsivos, que son fármacos que pueden provocar desde crisis no convulsivas o de ausencia hasta estados epilépticos; como son la pilocarpina, ácido kaínico, la bicuculina, la penicilina, la picrotoxina y el pentilinetetrazol (PTZ) que se explicará detalladamente más adelante (Kandratavicius, Hallak, & Leite, 2014; Rubio et al., 2010).

MODELOS ANIMALES DE CRISIS CONVULSIVAS, LIGA INTERNACIONAL DE LUCHA CONTRA LA EPILEPSIA (ILAE)

MODELOS DE CRISIS PARCIAL SIMPLE

METALES IMPLANTADOS CORTICALMENTE

ALUMINIO, COBALTO, ZINC

MODELO DE CRISIS COMPLEJO PARCIAL

ÁCIDO KAÍNICO (KA)

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA REPETITIVA (KINDLING)

TOXINA TETÁNICA

MODELOS DE CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADAS

ELECTROSHOCKS

PENTILENETETRAZOL (PTZ)

FLUTOTYL

MODELOS DE CRISIS GENERALIZADAS PARCIALES

PENICILINA

GABA

BICUCULINA

MODELOS DE CRISIS DE AUSENCIA GENERALIZADA

AUDIOGENÉTICA EN RATONES

GENÉTICA: FOTOSENSIBLE

ESTATUS EPILÉPTICO

PILOCARPINA

Tabla 1. *Modelos animales de las crisis convulsivas.* Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia (ILAE). Recuperado de Rubio, Rubio-Osornio, Renata-Márquez, López, Custodio y Paz (2010).

1.5.1 Modelo experimental del PTZ

El pentilinetetrazol (PTZ) (figura 3) es un fármaco que disminuye la actividad GABAérgica en el SNC, se utiliza como agente convulsionante desde 1926. Es un antagonista no competitivo de los receptores a GABA_A, al interaccionar con los sitios de unión a picrotoxina en el receptor GABA_A provoca un bloqueo en los canales de Cl⁻ como consecuencia hay un aumento en la excitabilidad neuronal.

El modelo es útil para evaluar las convulsiones clónico-tónicas, ya que son muy similares a las que se presentan en humanos, es ampliamente utilizado para evaluar el efecto anticonvulsivante de los nuevos fármacos (Ramos-Morales et al., 2012).

El efecto del PTZ depende de la dosis que se utilice, en dosis bajas (20-30 mg/kg) produce crisis no convulsivas o de ausencia, mientras que en dosis altas (40- 100 mg/kg) produce crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (Zavala Tecuapetla & Lopez Meraz, 2011).

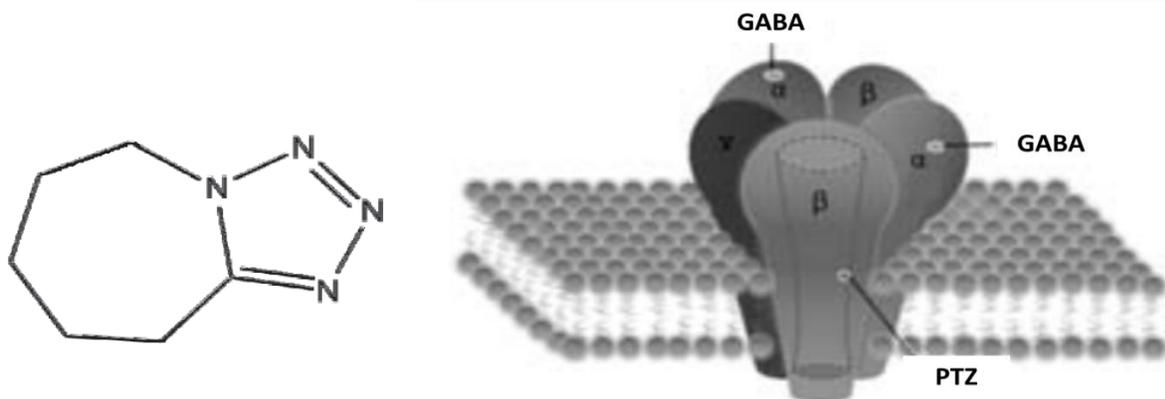


Figura 3. Estructura química del pentilenetetrazol. Modelo del sitio de unión del PTZ en el receptor GABA_A. Recuperado de Ramos-Morales, Correa-Basurto, Saavedra-Vélez, Acosta-Hernández, Gasca-Pérez, Pérez-Palacios & Trujillo-Ferrara (2012).

2. Núcleo Reticular del Tálamo

Durante las crisis epilépticas los disparos neuronales se sincronizan propagándose en el cerebro. La actividad neuronal sincronizada aumenta cuando la inhibición cerebral disminuye, con esto, el umbral para la excitación es más bajo facilitando la iniciación y propagación de las crisis. Lo que nos lleva a un modelo simple, en donde podemos pensar a la epilepsia como una relación inhibición (freno) y excitación (acelerador), que tiene fallas en su dinamismo. El circuito tálamo-cortical (TC) cortico-talámico (CT) está implicado en la actividad oscilatoria y en un gran número de procesos cerebrales, incluyendo la percepción sensorial, el dolor, la atención, la consciencia, y el ciclo sueño/vigilia. Está conformado por células piramidales corticales, neuronas relevo talámicas y neuronas GABAérgicas del Núcleo Reticular del Tálamo (NRT) (Futatsugi & Riviello, 1998; Wu, Liu, & Song, 2015). El tálamo y la corteza trabajan sinérgicamente a través de una red de conexiones recíprocas necesarias para realizar distintas funciones. El tálamo orchestra el flujo de información cognitiva y sensorial que viaja a la corteza cerebral, la apropiada regulación de estas conexiones y la adecuada salida de la información requiere de un perfecto control inhibitorio, el NRT es precisamente el encargado de mantener este control por medio de una extensa conexión inhibitoria. En resumen, la estructura clave que envuelve todos estos mecanismos tiene lugar en las redes tálamo-corticales y es el Núcleo Reticular del Tálamo (Huguenard & McCormick, 2007).

2.1 Anatomía del Núcleo Reticular del Tálamo

El NRT es una estructura tipo marcapasos conformada totalmente por neuronas GABAérgicas, que cubre la parte rostral-lateral y ventral del tálamo, se encuentra dividido en siete sectores: cinco sensoriales (auditivo, somatosensorial, gustativo, visual y visceral), 1 límbico y 1 motor (Didier Pinault, 2004). Al estar localizado entre la corteza y el tálamo ocupa una posición privilegiada en el circuito TC-CT ya que recibe entradas colaterales monosinápticas glutamaérgicas de la corteza (capa V, VI) y del tálamo, enviando proyecciones GABAérgicas al tálamo dorsal (figura 4). Además, las fibras

tálamo-estriales, pálido-talámicas y las colaterales intranucleares que generalmente no se extienden más allá de la arborización dendrítica, contribuyen a la modulación de la actividad reticular (Clemente-Perez et al., 2017; Steriade, 2005).

El NRT es la puerta que modula el flujo de información, se encarga de algunos procesos atencionales, de la generación de husos de sueño y se ha visto implicada en el mantenimiento de las descargas espiga-onda (DEO). El *loop* CT-TC que da lugar al cambio de un estado de conciencia a otro, depende de los mecanismos neuronales. Durante el estado de vigilia las entradas sensoriales acceden a la corteza después de ser procesadas en el tálamo, mientras que durante el sueño el tálamo se desconecta funcionalmente de la corteza, y junto con el NRT generan ritmos lentos (AVANZINI, DE CURTIS, & SPREAFICO, 1993; Fuentealba & Steriade, 2005; Pinault & Deschênes, 1998; Spreafico, de Curtis, Frassoni, & Avanzini, 1988; Fuentealba, 2004).

2.2 Propiedades de las neuronas del Núcleo Reticular del Tálamo

En el NRT se han identificado tres diferentes tipos de neuronas: 1) pequeño fusiforme “f”, encontrado en el borde lateral-medial del núcleo, que tiene un soma alargado y un árbol dendrítico que se extiende a lo largo de los planos rostro-caudales y dorso-ventrales, 2) largo fusiforme “F”, encontrado en plano medio lateral con un soma redondo y un árbol dendrítico que se extiende a lo largo del plano horizontal, 3) células tipo-R, localizados en las porciones anterior con un soma redondo. Las ramificaciones de los dos primeros tipos de neuronas tienen una distancia del origen aproximadamente de 30-40 μm y una longitud de 360-600 μm , mientras que el diámetro del soma es de 20-50 μm (figura 5) (Spreafico et al., 1988; Vantomme, Osorio-Forero, Lüthi, & Fernandez, 2019).

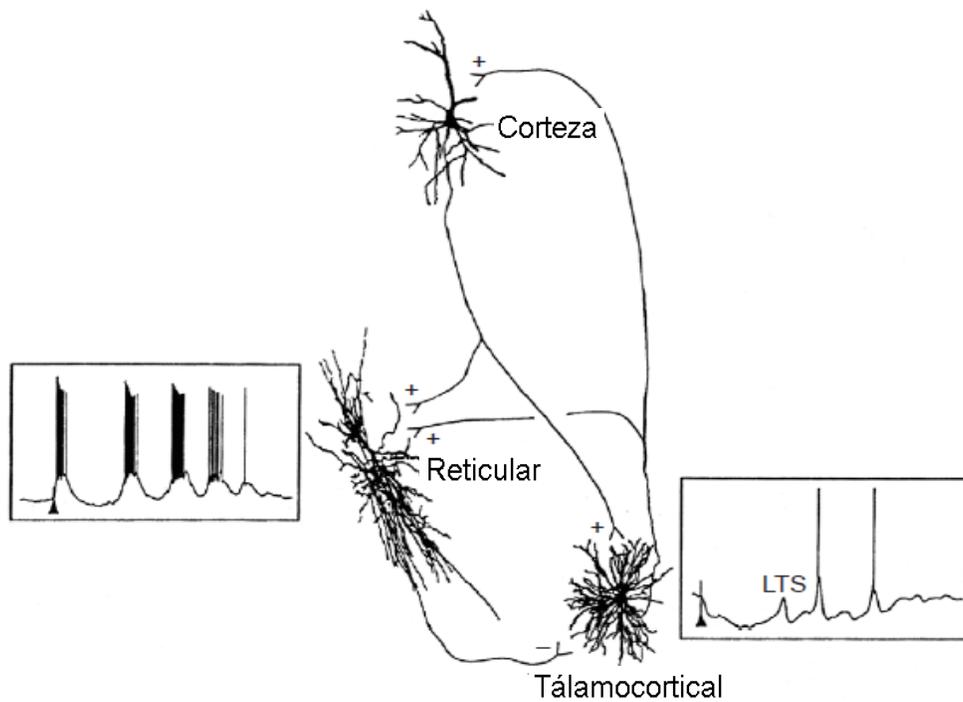


Figura 4. Relaciones funcionales entre la corteza, el tálamo y el NRT. Modificado de Steriade (2005).

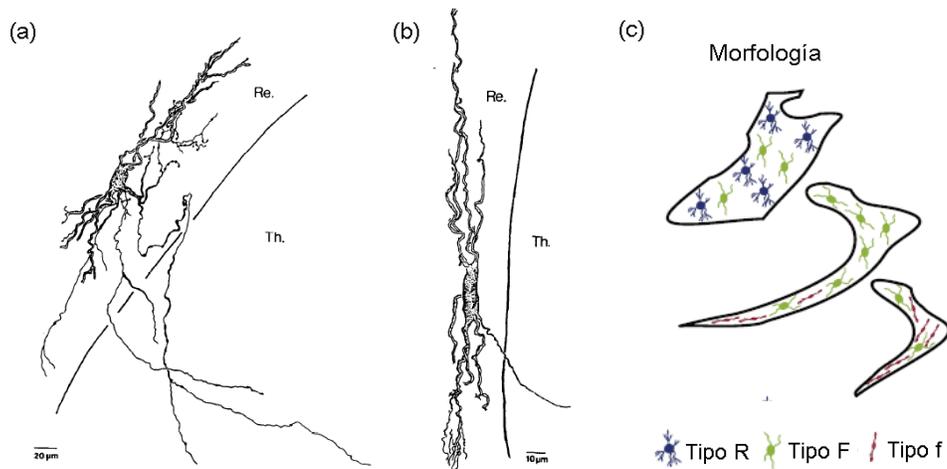


Figura 5. Tipos de neuronas del NRT. (a) representación de una neurona largo fusiforme “F”. (b) representación de una neurona pequeña fusiforme “f”. (c) Ubicación de las neuronas del NRT de acuerdo con su morfología. Recuperado y modificado de Spreafico, Curtis, Frassoni & Avanzini (1988) y Vantomme, Osorio-Forero, Lüthi & Fernandez (2019).

2.2.1 Propiedades electrofisiológicas de las neuronas del NRT

Las neuronas del NRT interactúan por medio de sinapsis químicas axosomáticas, axodendríticas y dendrodendríticas, de tipo GABAérgico. Las sinapsis inhibitorias mediadas por GABA son el mecanismo con el cual las neuronas reticulares interactúan en la red. El neurotransmisor GABA es el principal inhibidor del sistema nervioso central, se sintetiza por medio de la descarboxilación del ácido glutámico y es liberado a través de canales dependientes de Ca^{2+} hacia el espacio extracelular, donde es capturado por un receptor específico. Se conocen tres tipos de receptores GABA_A , GABA_B y GABA_C que son divididos de acuerdo con sus características en ionotrópicos y metabotrópicos (Landisman et al., 2002; Mendel-Matus et al., 2011).

Dentro de los receptores ionotrópicos se encuentran los receptores GABA_A y GABA_C , que permiten el paso de iones de Cl^- que hiperpolarizan la célula, encargándose de mediar la inhibición sináptica rápida. Los receptores GABA_B son de tipo metabotrópicos, este tipo de receptores son transmembranales y están acoplados a proteínas G y a segundos mensajeros, se encuentran distribuidos de forma presináptica, inhibiendo los canales de Ca^+ y postsináptica activando los canales de K^+ (Pasantés, 2010). Los receptores de GABA a su vez están conformados por subunidades, GABA_A tiene tres familias de subunidades: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, y δ , por su parte el receptor a GABA_B tiene dos subunidades: R1 y R2.

Se ha encontrado que las células del NRT además de estar relacionadas a GABA son inmunopositivas a las proteínas unidas a Ca^+ como Parvoalbúmina (PV) y Somatostatina (SOM). Existe información sobre el papel que cumplen estas células en la corteza y en el hipocampo, sin embargo, se sabe muy poco sobre su función en el NRT. Las interneuronas que expresan PV en el hipocampo están relacionadas con la consolidación de la memoria de trabajo y el aprendizaje, tienen como objetivo principal modular a las células piramidales por medio de una rápida y potente inhibición, muestran una fuerte inhibición entre sí teniendo poca influencia inhibitoria sobre otras neuronas. En contraste, las células que expresan SOM en su mayoría tienen como objetivo las dendritas distales de las células piramidales y ejercen una inhibición focal de las entradas

sinápticas, teniendo una fuerte inhibición sobre otras neuronas y poca entre sí (Huusko & Pitkänen, 2014; Kim et al., 2016).

En investigaciones que se han realizado para saber el papel de las células que expresan PV en el NRT (Thankachan et al., 2019) se ha encontrado que la estimulación optogenética PV-NRT induce eventos electroencefalográficos corticales indistinguibles de los husos que ocurren espontáneamente durante el sueño, por su parte la inhibición optogenética de las neuronas del PV-NRT incrementa el tiempo de vigilia y disminuye el sueño MOR sin causar una disminución en la densidad de los husos de sueño, elevando la frecuencias delta (0.5-4 Hz). La activación de las terminales PV del cerebro anterior que envían aferentes al NRT, aumenta el total de horas de vigilia en ratones (durante las 6 h de estimulación permanecieron despiertos, el efecto disminuyó después de los 10-15 s de finalizar la estimulación) inhibiendo la densidad de husos durante el sueño de ondas lentas y las descargas neuronales del NRT. Estos resultados muestran que las células PV están implicadas en las propiedades tipo marcapasos del NRT, incluyendo la generación de husos y la actividad rítmica de frecuencias delta y gamma.

Las células que expresan PV y SOM tienen distintos objetivos, las PV-NRT proyectan al núcleo talámico ventro-posteromedial (VPM), al núcleo ventro-posterolateral (VPL) y al complejo talámico posteromedial. Mientras que las células que expresan SOM-NRT proyectan a los núcleos intralaminares (IL), al núcleo parafascicular (PF) y aunque en menor extensión al VPL y al núcleo ventromedial. Las neuronas PV-NRT exhiben largas corrientes de calcio tipo-T que generan actividad rítmica en ráfaga necesaria para generar husos de sueño en la corteza, sugiriendo que las PV son las principales células generadoras de actividad oscilatoria en el circuito TC. La estimulación optogenética de las células PV-NRT interrumpen las crisis generalizadas, mostrando que su actividad está implicada en las oscilación naturales y patológicas (Clemente-Perez et al., 2017).

Además de la sinapsis química las neuronas reticulares se acoplan eléctricamente, los cambios en los estados de vigilia y sueño dependen de las propiedades intrínsecas de las neuronas. Las espigas de bajo umbral (LTS *low threshold spikes*, por sus siglas en inglés) dan lugar a espigas rápidas que producen potenciales de acción postsinápticos inhibitorios (IPSPs) mediados por GABA_A y GABA_B. Los

potenciales en ráfaga de las LTS ocurren durante el sueño natural de ondas lentas y promueven la inhibición del tálamo. Otra propiedad intrínseca de las neuronas reticulares es la biestabilidad de la membrana, que es fuertemente dependiente de voltaje (sólo se presenta bajo condiciones de reposo) y consiste en dos potenciales de membrana alternativos, separados por ~17-20 mV, cuando la neurona reticular no es biestable dispara rítmicamente ráfagas durante los husos, cuando las neuronas del NRT son biestables disparan tónicamente a pesar de los husos (Contreras & Steriade, 1995; Fuentealba, Timofeev, Bazhenov, Sejnowski, & Steriade, 2005; Steriade, 2005).

La actividad eléctrica de pequeña amplitud y alta frecuencia está relacionada con los estados de vigilia, alerta y atención, mientras que la actividad de alta amplitud y baja frecuencia se relaciona con el sueño. En varias investigaciones (Halgren & Halassa, 2019; D. Pinault & Deschênes, 1992; Steriade, 2005; Timofeev, Grenier, & Steriade, 2004) se han identificado tres diferentes tipos de disparo espontáneo en las neuronas del NRT: 1) en ráfaga, que son paquetes de potenciales de acción seguidos de un período de hiperpolarización mediados por canales de Ca^{2+} tipo-T, 2) tónico, que muestra descargas de espigas únicas con ritmos permanentes, y 3) descargas irregulares con ráfagas espontáneas (figura 6). Los disparos tónicos se exhiben durante los estados de vigilia o alerta y durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), mientras que los disparos en ráfaga son exhibidos durante el sueño de ondas lentas o en estados de anestesia profunda.

El tipo de disparo que tenga el NRT va a depender de las entradas glutamatérgicas, del potencial de membrana y de las propiedades intrínsecas de la neurona. Mientras que los cambios en el tipo de disparo del NRT tienen como objetivo controlar la actividad neuronal que sale de las neuronas TC. De acuerdo con la teoría de la regulación dinámica de la información sensorial y con los resultados obtenidos por Halassa (Halassa, 2011; Halassa et al., 2014) el disparo en ráfaga es utilizado por el cerebro para mejorar la transmisión de información sensorial, con la generación de oscilaciones o de husos, las ráfagas que produce el reticular actúan como un filtro para la información sensorial y para la consolidación de la memoria.

Aunque las células TC tienen muchas similitudes con las neuronas del NRT el tipo de disparo es diferente, las neuronas de tálamo durante el sueño presentan ráfagas que contienen de 3 a 5 potenciales de acción con una duración de 5 a 20 ms, mientras que las neuronas de NRT exhiben 5 o más potenciales de acción por ráfaga, el período de silencio de las neuronas es >50 ms (Fueytealba, 2005).

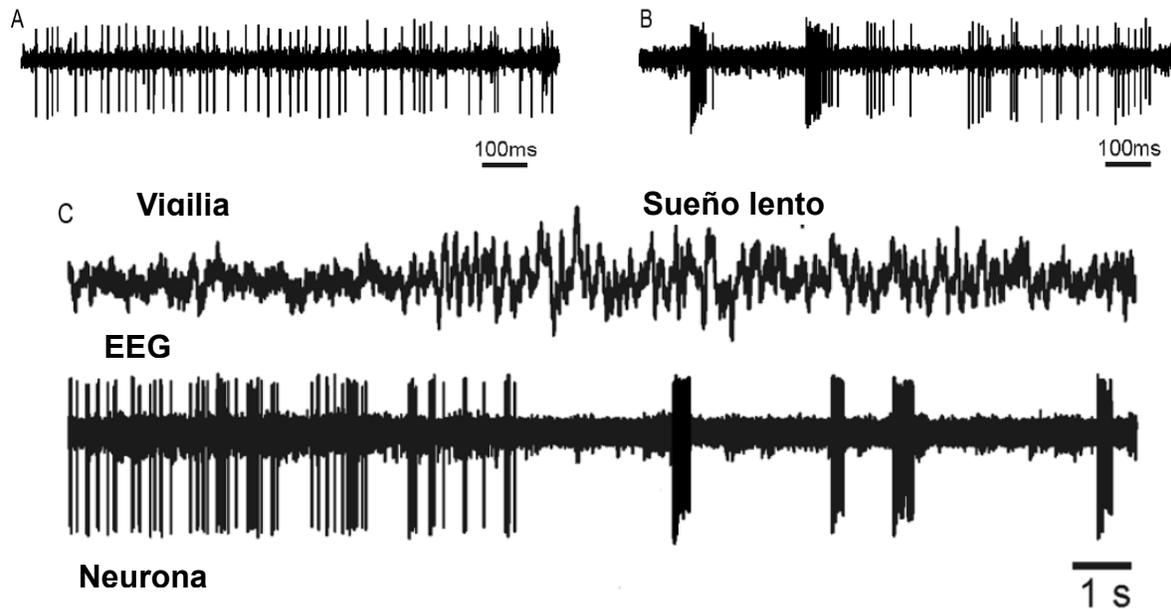


Figura 6. Diferentes tipos de disparo de las neuronas del NRT. **A.** Registro extracelular de una neurona reticular que exhibe un disparo tipo tónico. **B.** Registro extracelular de una neurona con disparo en ráfaga. **C.** Comparación de un registro EEG y el registro de una neurona del NRT cuando se lleva el cambio de vigilia a sueño. Modificado de Marlinski, Sirota & Beloozerova (2012).

2.3 El Núcleo Reticular del Tálamo generador de husos de sueño

Los husos de sueño aparecen durante las etapas tempranas del sueño, son oscilaciones en frecuencias lentas que van de 7 a 14 Hz con una duración de 1-3 segundos. La actividad sincronizada inicia cuando un grupo de neuronas corticales excitan (por medio de sinapsis glutamatérgicas) a las neuronas del NRT generando LTS dependientes de canales de Ca^{+} tipo-T promoviendo así un disparo en ráfaga. A través de sinapsis GABAérgicas y del acoplamiento eléctrico las ráfagas de IPSPs del NRT van a inhibir a las neuronas TC que responden excitando con ráfagas a las neuronas

corticales, iniciando de nuevo el ciclo. Las acciones inhibitorias de las neuronas del NRT y las ráfagas de las células TC son las responsables de la transferencia de los husos de sueño a la corteza, de esta manera ocurre las oscilaciones del sueño (Bazhenov, Timofeev, Steriade, & Sejnowski, 2000; Deleuze et al., 2012).

Varios estudios se han interesado en saber si el NRT es el responsable de generar los husos, y han encontrado que aun después de la completa decorticación (Bazhenov et al., 2000) o de desconectar al tálamo se siguen generando los husos (Destexhe, Contreras, & Steriade, 1998; Timofeev et al., 2004).

2.3.1 El Núcleo Reticular del Tálamo y las crisis de ausencia

Las crisis de ausencia son crisis no convulsivas asociadas con la pérdida de consciencia, caracterizadas por la aparición sincronizada de secuencias de complejos espigas-onda paroximales y/o poliespigas (PSW *polyspike-wave*, por sus siglas en inglés), estas oscilaciones de 1.5 a 3 Hz en humanos y de 7 a 11 Hz en animales están acompañadas por periodos prolongados de silencios. En registros multiunitarios se muestra que las DEO inician en la corteza y se propagan al tálamo en pocos segundos. En registro simultáneos de la corteza y el tálamo, se puede ver que el 60% de las neuronas talámicas se hiperpolarizan, el resto dispara en ráfaga durante las crisis con fases de IPSPs mediados por GABA_A y GABA_B, que pueden potenciar y propagar las crisis corticales. Al final de las crisis las células TC disparan en alta frecuencia como si fueran liberadas de la inhibición que ocurre durante las crisis, el origen de esta inhibición es el NRT (Contreras & Steriade, 1995).

Es resumen, las neuronas GABAérgicas del NRT participan activamente en la generación y mantenimiento de las DEO, esta sincronización puede ser el resultado de la actividad de células que expresan PV responsables de la actividad oscilatoria del circuito TC-CT.

3. Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (DBS *Deep Brain Stimulation*, por sus siglas en inglés) es un tratamiento alternativo para los desórdenes del sistema nervioso central (SNC) refractarios a los medicamentos. Desde 1990 se ha formalizado como un efectivo tratamiento para las patologías cognitivas, los desórdenes de movimiento y otros trastornos. Comparado con el tratamiento farmacológico la DBS tiene un bajo riesgo de producir déficits neurológicos mostrando una mejoría rápida de los síntomas (Albert, Cook, Prato, & Thomas, 2009; Gildenberg, 2009; Jakobs, Fomenko, Lozano, & Kiening, 2019; Kundu, Brock, Englot, Butson, & Rolston, 2018).

La DBS modifica las funciones neuronales a través de la aplicación de corriente eléctrica, su eficacia depende de la frecuencia, la amplitud y la duración de los pulsos, de la región que es directamente estimulada, de su composición neuronal, de la posición y orientación de los axones con respecto al electrodo y de las entradas y las salidas del núcleo estimulado. En comparación con la terapia de lesión tiene efectos inmediatos, reversibles y ajustables. El tratamiento por DBS inicia con la implantación de un electrodo en una zona específica del cerebro, que puede ser un núcleo subcortical o un paquete de fibras, los cables que salen del electrodo viajan subcutáneamente hacia un dispositivo similar a un marcapasos llamado implante generados de pulsos, implantado en la cavidad torácica subcutáneamente (usualmente subclavicular). Al terminar la implantación los médicos usan una computadora para comunicarse con el implante generador de pulsos subcutáneo y establecer los parámetros de estimulación (Cox, Seri, & Cavanna, 2014; Dougherty, 2018; McIntyre, Grill, Sherman, & Thakor, 2004; McIntyre, Savasta, Kerkerian-Le Goff, & Vitek, 2004; Schiff, 2009).

A pesar del amplio uso que tiene la DBS los mecanismos de acción que hacen efectiva la terapia permanecen desconocidos, los investigadores en el laboratorio se encargan de buscar los parámetros adecuados para cada trastorno y los mecanismos de acción con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

3.1 Mecanismos de acción de la DBS

Los mecanismos de acción de la DBS pueden ser entendidos desde distintos niveles (molecular, celular, neuroquímico y circuito) todos igual de importantes para comprender cómo la DBS ejerce efectos clínicos benéficos (Dzirasa & Lisanby, 2012; McIntyre & Anderson, 2016).

Aunque hasta el momento no existe una explicación completa del trabajo que hace la DBS en el cerebro, se han desarrollado varias hipótesis para llenar estos vacíos teóricos. En un comienzo se pensaba que la estimulación cerebral en altas frecuencias (HFS *High Frequency Stimulation*, por sus siglas en inglés) causaba los mismos efectos que la intervención quirúrgica porque después de su aplicación la actividad neuronal disminuye en el núcleo estimulado, causando una lesión funcional (Jakobs et al., 2019). La actividad cerebral normal es irregular y variable, esta irregularidad es la responsable de transportar la información a través de los circuitos, la DBS modifica esta dinámica regularizando la actividad, como resultado hay una disminución en la cantidad de información local pero un incremento en la transmisión de información entre las redes, mejorando la función total del circuito (Taha Bilge, Gosai, & Widge, 2018). La reducción de la actividad neuronal fue registrada alrededor de los sitios estimulados específicamente en el núcleo subtalámico en ratas, monos y pacientes con Parkinson, obteniendo resultados similares. Las neuronas responden a la estimulación inhibiéndose por un bloqueo en la despolarización, por la desactivación de las corrientes dependientes de voltaje y/o por la activación de los aferentes inhibitorios (Chiken & Nambu, 2016). En contraste Hashimoto (Hashimoto et al., 2003 citado por Chiken & Nambu, 2016) observaron que la DBS en el Núcleo subtalámico incrementa los disparos de las neuronas en el globo pálido interno (GPi) en monos con Parkinson, proponiendo que la DBS excita la actividad celular.

La DBS induce una disrupción en las oscilaciones patológicas restaurando las oscilaciones normales. La estimulación induce una respuesta trifásica compuesta por un período de excitación, de inhibición y más tarde de excitación, implementando una nueva forma de oscilación cerebral (McIntyre & Anderson, 2016; McIntyre & Hahn, 2010; Taha Bilge et al., 2018). A pesar de que parece contradictorio, los resultados sugieren que la actividad del cuerpo celular puede estar desacoplada de la actividad del axón, y que una

neurona puede exhibir simultáneamente una disminución en la actividad intrínseca del soma y excitarse en el axón (McIntyre, Grill, et al., 2004). Esto es posible porque los axones son directamente activados por los pulsos de la DBS induciendo cambios en el voltaje transmembranal que opera en los canales de sodio dependientes de voltaje, los pulsos catódicos generan una despolarización en los nudos de Ranvier cerrando el contacto con el electrodo y los potenciales de acción son generados y propagados en ambas direcciones (antidrómica y ortodrómica). La magnitud de la despolarización es dependiente de la trayectoria y la proximidad con el electrodo. Una vez que la amplitud del estímulo es mayor que el umbral del axón, este es capaz de seguir la frecuencia del estímulo. Cuando se logra propagar rítmicamente los potenciales de acción en las terminales del axón se induce la liberación de neurotransmisores, así los efectos dependen de la red que es estimulada, por ejemplo, la DBS podría tener efectos inhibitorios si el núcleo es GABAérgico o excitatorios si es glutamaérgico (Chiken & Nambu, 2016; Jakobs et al., 2019; McIntyre & Anderson, 2016).

Los neurotransmisores y los neuromoduladores influyen directamente en los efectos terapéuticos de la DBS. La alteración en los patrones de disparo del circuito neuronal produce cambios en la dinámica de los neurotransmisores y la expresión de proteínas afectando a toda la red. A nivel molecular la interacción de la glía con las neuronas es importante para modular las señales celulares, las células gliales más importantes son los astrocitos. Entre todas sus funciones se ha observado que contribuyen con los efectos terapéuticos de la DBS. La estimulación eléctrica activa a los astrocitos con un cambio en las concentraciones de calcio extracelular, su activación causa una liberación extracelular de gliotransmisores (glutamato y adenosina) que actúan en los receptores neuronales pre-sinápticos vecinos, modulando la transmisión sináptica (Fenoy, Goetz, Chabardès, & Xia, 2014; Jakobs et al., 2019; McIntyre & Anderson, 2016; Vedam-Mai et al., 2012).

3.2 La estimulación cerebral profunda como terapia alternativa

Para examinar los efectos de la DBS se ha estudiado los cambios en rebanas de cerebros, animales anestesiados, animales con libertad de movimiento y en pacientes humanos. En un experimento realizado en monos con Parkinson se demostró que la

actividad del Globo Pálido Externo (GPe) y del Globo Pálido Interno (GPi) incrementa, mientras que la actividad que proviene del tálamo disminuye como respuesta de la estimulación del Núcleo Subtalámico mostrando así una modificación en el circuito (Udupa & Chen, 2015; Xu, Zhai, Kou, & Yu, 2017). Estudios en humanos, han mostrado que la DBS como tratamiento para el Parkinson incrementa la transmisión glutamatergica en el GPi y la sustancia negra (SN), disminuyendo la concentración de GABA en el tálamo (Galati et al., 2006; Stefani et al., 2005).

En el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) se ha visto que el 73% de los pacientes refractarios que recibieron estimulación en la capsula ventral/estriado disminuyeron los síntomas después de tres meses de tratamiento. Por su parte, para el tratamiento de la depresión refractaria la estimulación en la corteza cingulada, adyacente al área 25 de Brodmann mostró una disminución en los síntomas del 50% en 4 de un total de 6 pacientes (Dougherty, 2018).

La DBS en el núcleo ventral intermedio del tálamo reduce el temblor, mientras que la estimulación en el Núcleo Subtalámico además de ser utilizada para tratar el Parkinson tiene efectos positivos en el tratamiento de la distonia. La DBS también muestra resultados en el tratamiento del dolor, el Alzheimer, el síndrome de Tourette, la ansiedad y la epilepsia (Gildenberg, 2009; Jakobs et al., 2019; Kundu et al., 2018).

3.3 La estimulación cerebral profunda como tratamiento para la epilepsia

Existen aproximadamente 60 millones de personas con epilepsia y más del 40% son refractarios a los medicamentos, para estos pacientes la DBS resulta una alternativa eficaz y confiable. La neuromodulación puede ser aplicada en el nervio vago, en el núcleo anterior del tálamo (*ANT Anterior Nucleus of the Thalamus*, por sus siglas en inglés), en el hipocampo, en el núcleo centromedial del tálamo (*CMT Centromedian Nucleus of the Thalamus*, por sus siglas en inglés) y en el núcleo subtalámico (Boon, Raedt, de Herdt, Wyckhuys, & Vonck, 2009; Ooi, Styliaras, & Sharan, 2011; Salanova, 2018).

Estudios en animales y humanos sustentan la hipótesis del papel activo que tiene el tálamo en la epilepsia. En el 2010 se publicó un ensayo sobre los efectos de la

estimulación en el núcleo anterior del tálamo para la epilepsia (*SANTE Stimulation of Anterior Nucleus of Thalamus for Epilepsy*, por sus siglas en inglés) en donde se analizaba a 10 pacientes con epilepsia refractaria que recibían DBS en el ANT, los resultados mostraron que después de 3 meses de haber sido estimulado el sujeto, la frecuencia de las crisis disminuyó en un 40%, en comparación el grupo control que mostró una disminución en la frecuencia de las crisis del 15% (Li & Cook, 2018). Los efectos anticonvulsivos de la DBS son derivados de una interrupción en la transmisión de la información CT. La estimulación en altas frecuencias (100 Hz) en ratas eleva el umbral para las crisis inducidas con PTZ, inversamente la DBS en bajas frecuencias (8 Hz) tiene un efecto proconvulsivo (Mirski & Ferrendelli, 1986). Por su parte los estudios en humanos han encontrado resultados similares, de cinco pacientes que recibieron DBS en el ANT disminuyeron significativamente la frecuencia de las crisis generalizadas tónico-clónicas, con la desconexión de la DBS inmediatamente incrementó el número de crisis (Kerrigan et al., 2004).

Otro objetivo para la estimulación es el CMT que en humanos reduce las crisis tónico-clónicas en un 30% durante la estimulación (Fisher & Velasco, 2014). Por su parte la DBS en el nervio vago altera los procesos talámicos teniendo un efecto antiepiléptico en pacientes, a un año de ser tratados reduce la frecuencia de las crisis en un 40%, mientras que a los cinco años reduce la frecuencia en un 69% (Henry, 2002).

3.4 DBS en el Núcleo Reticular del Tálamo un tratamiento para la epilepsia

A pesar de que el NRT participa activamente en la modulación del circuito TC-CT y que se ha desarrollado una línea de investigación sobre su papel en la actividad epileptiforme, los trabajos que tienen como blanco terapéutico al NRT con estimulación eléctrica no son concluyentes. En un modelo de campo-medio desarrollado para predecir si la DBS en el NRT podría ser un tratamiento confiable para las crisis de ausencia se encontró que la DBS puede disminuir la presencia de DEO (Wang & Wang, 2017). En otras investigaciones se ha observado, que la estimulación en altas frecuencias en el NRT de ratas con Kindling hipocámpal reduce las crisis generalizadas, mostrando efectos anticonvulsivos (Nanobashvili et al., 2003). Pantoja-Jiménez (Pantoja-Jiménez, Magdaleno-Madrigal, Almazán-Alvarado, & Fernández-Mas, 2014) reportó que la HFS

en el NRT en ratas, disminuyó la severidad de las crisis e incrementó significativamente la latencia a desarrollar crisis generalizadas tónico-clónicas y estatus epiléptico generados por PTZ. En otra investigación, se evaluó los efectos que tiene la estimulación en el NRT con la generación de crisis inducidas por PTZ, sus resultados muestran que la aplicación de la HFS antes de la inyección de PTZ produce un efecto anticonvulsivo e incrementa la supervivencia de las ratas, mientras que la estimulación en bajas frecuencias (LFS *low frequency stimulation*, por sus siglas en inglés) produce un efecto proconvulsivo (Magdaleno-Madrigal et al., 2019). Estos datos suponen que la HFS en el NRT provoca una disrupción en la función sináptica local, promoviendo una desincronización en el circuito y teniendo un efecto protector ante las crisis.

4. Justificación

La epilepsia es un problema de salud pública que afecta a más de 20 millones de personas en México. La estigmatización, el rezago social y la comorbilidad con otros trastornos (depresión o ansiedad) son dificultades con las que se enfrentan los pacientes cotidianamente. De las personas que sufren epilepsia alrededor del 30% son refractarios a los fármacos, con lo que surge la necesidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento, que además de ser confiables y de reducir considerablemente las crisis se interesen por mejorar la calidad de vida de los pacientes (Carrizosa, 2009; Liu, Slater, & Perkins, 2017; P.P.E, 2018). Una terapia alternativa novedosa, segura y adaptable que ofrece mejoras rápidas con un bajo riesgo de producir déficits neurológicos es la DBS (Jakobs et al., 2019). Varias investigaciones proponen que la DBS en el NRT puede ser un tratamiento efectivo para el control de las crisis, ya que el NRT tiene el control total de la actividad neuronal TC al participar en la sincronización. Sin embargo, los mecanismos de acción que ejerce la DBS aún no se conocen del todo, en varios trabajos se demuestra que la estimulación reticular tiene un efecto protector ante las crisis, pero no explican los mecanismos de acción que ocurren a nivel celular y que permiten la reducción de actividad convulsiva. Nosotros utilizamos el registro multiunitario, que es una herramienta que nos permite estudiar los cambios producidos a nivel neuronal con el fin de conocer si los mecanismos de acción de la DBS son capaces de modificar los ritmos corticales.

5. Objetivos

General:

Analizar los cambios en la actividad multiunitaria del núcleo reticular del tálamo, provocados por la estimulación cerebral profunda en un modelo agudo de crisis no convulsivas.

Específicos:

1. Analizar el efecto de la estimulación cerebral profunda sobre la actividad multiunitaria del núcleo reticular del tálamo.

2. Analizar el efecto de la aplicación sistémica de PTZ sobre la actividad multiunitaria del núcleo reticular del tálamo.
3. Comparar los efectos que tiene la estimulación cerebral profunda si es aplicada antes del PTZ sobre la actividad multiunitaria del núcleo reticular del tálamo.

6. Hipótesis

La DBS en el NRT puede evitar la sincronización de la actividad multiunitaria provocada por el PTZ.

7. Variables

Variable Independiente:

Estimulación Cerebral Profunda en el NRT: consiste en la aplicación de corriente eléctrica bifásica en el NRT por medio de un electrodo bipolar, con los siguientes parámetros: 100 Hz, ancho de pulso de 0.1 ms y con intensidad de 200 μ A, durante 60 segundos.

Aplicación sistémica de PTZ: es la aplicación vía intraperitoneal (i.p) de dos dosis de PTZ (20 mg/kg) con un intervalo entre inyección de 10 minutos.

Variable Dependiente:

Actividad multiunitaria del NRT: Consiste en el disparo coordinado de las neuronas, que es posible registrar en el espacio extracelular. Fueron reconocidos por las espigas monitoreadas en el osciloscopio.

Tipo de disparo neuronal: consiste en el modo de descarga de las neuronas dependiente de la potencial de membrana, existen dos tipos: tónico y en ráfaga.

8. Metodología experimental

1. Aparatos

- Estereotáxico (David Kopf, modelo 14)
- Estación para soldar

- Taladro estereotáxico
- Cámara de video
- Computadoras personales
- Unidades de aislamiento (GRASS PSIU6)
- Amplificador de señal EEG (GRASS P511)
- Neuroestimulador (Grass S-88)
- Sistema de adquisición análogo-digital (ADQCH8)
- Osciloscopio
- Estirador de pipetas modelo PN-30 (Narishige-Japón)
- Bocina
- Microposicionador (David Kopf 650)
- Cajas de alta impedancia
- Impedanciometro Ω Tip (WPI instrument)

2. Materiales

- Instrumental para cirugía
- Acrílico dental (Nic-Tone)
- Solvente
- Electrodo bipolar de acero inoxidable
- Electrodo en forma de clavo de acero inoxidable
- Tornillos de acero inoxidable
- Trenzas de registro
- Capilares de vidrio de borosilicato (WPI instrument)

3. Sustancias

- Pentilentetrazol
- Sulfato de atropina
- Uretano
- Relajante muscular (Xilazina)
- Antisépticos (Agua oxigenada, alcohol, iodine)
- Jabón quirúrgico

- Paraformaldehído sódico
- Solución salina (SS)
- Cloruro de Potasio 3M (KCL 3M)
- Petrolato
- Animales

Se utilizaron ratas machos de la cepa Wistar con un peso de entre 250 y 400 g. Se mantuvieron con un ciclo luz/oscuridad de 12 horas, la temperatura fue controlada y se administró agua y comida *ad libitum*. Los experimentos se hicieron bajo las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio de la SARGAPA (NOM-062-ZOO-2000) y aprobados por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Se realizaron los esfuerzos necesarios para disminuir el dolor y el número de animales

4. Anestesia

Los animales utilizados recibieron una inyección del pre-anestésico sulfato de atropina (0.05 mg/kg) para disminuir la formación de fluidos que pudieran asfixiar al animal. 10 minutos después fueron anestesiados con uretano (1.35 g/kg). Durante la anestesia se monitoreó el estado fisiológico del animal (respiración, frecuencia y ritmo cardiaco).

5. Implantación de electrodos

Fueron implantados dos electrodos epidurales en forma de clavo en la corteza frontal izquierda para el registro EEG, soldados a una trenza de registro y fijados con acrílico dental (nic-tone). Se dirigió un electrodo bipolar de acero inoxidable en el NRT izquierdo (P: -1.4, L: 2.2, V: 6.4, con un ángulo de 24°) para la aplicación de la DBS. Para el registro de la actividad multiunitaria del NRT se utilizó un electrodo de borosilicato con una impedancia de entre 4 a 18 Ω conectado al microposicionador (David Kopf 650) y fue ubicado en el trepano (P: -1.4, L: 2, V: 6.2 \pm 7.2). Al terminar la operación el trepano fue sellado con una gota de petrolato para mantenerlo hidratado durante el experimento.

6. Registro

Al terminar la operación las ratas fueron llevadas a una caja de registro sonoamortiguada y faradizada (figura 7). La actividad multiunitaria se registró con un electrodo de borosilicato conectado al amplificador (GRASS P511) y a un sistema de conversión análogo/digital (ADQCH8) desarrollado en nuestro laboratorio. La actividad fue monitoreada y clasificada con la ayuda de un osciloscopio. Los criterios utilizados para discriminar las neuronas que serían registradas fueron que las espigas monitoreadas en el osciloscopio superaran el umbral de la actividad basal. Una vez elegidas se tomaron cinco minutos con la intención de que la actividad se estabilizara para poder comenzar el registro e identificar el tipo de disparo neuronal. Fueron tomados 5 minutos de línea base posteriormente se inyectaron dos dosis de PTZ (20 mg/kg) con un intervalo de 10 minutos. Para el caso de la DBS se identificaron a las neuronas y fueron estimulados por 1 minuto, en seguida se inyectaron dos dosis de PTZ con un intervalo de 10 minutos (figura 8).

7. Verificación de posición de electrodos

Al terminar la manipulación experimental las ratas fueron sacrificadas con una sobredosis de pentobarbital sódico, se extrajo el cerebro y fue colocado en paraformaldehído para su análisis histológico. Se llevaron a cabo cortes histológicos coronales de 100 μm , para la verificación del sitio de registro y de estimulación.

8. Análisis de datos

Se analizó la frecuencia de disparo neuronal, la tasa de disparo total, el tipo de disparo, el promedio de disparo neuronal y los componentes principales de las neuronas del NRT con el programa Spike7 (CED Cambridge Electronic Design Limited) para Windows. Se obtuvo histogramas de frecuencia con una ventana de tiempo de cinco segundos, *raster* de frecuencias y el agrupamiento de componentes principales. La significancia fue evaluada a un nivel de $P < 0.05$. Las pruebas estadísticas empleadas para el análisis fueron ANOVA para medidas repetidas, las cuales se realizaron en el programa Prims Graph 7.

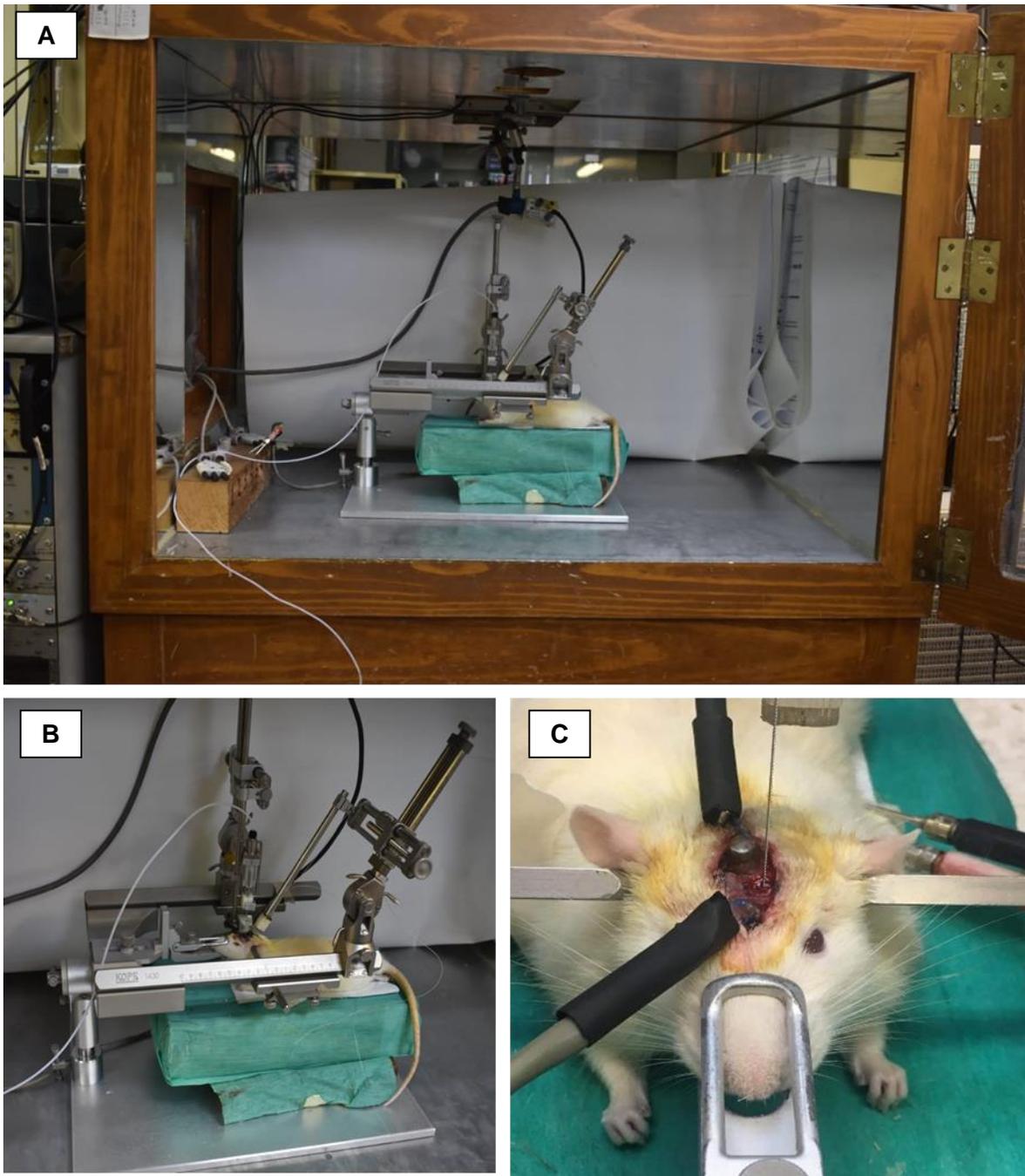


Figura 7. Equipo utilizado para obtener el registro multiunitario en ratas anestesiadas, A. Caja de registro sonoamortiguada, B. Aparato estereotáxico donde se muestra el microposicionador y el electrodo de estimulación implantados en el animal, C. Resultado de la operación donde se puede ver el electrodo de estimulación y los electrodos epidurales implantados y conectados para el registro.

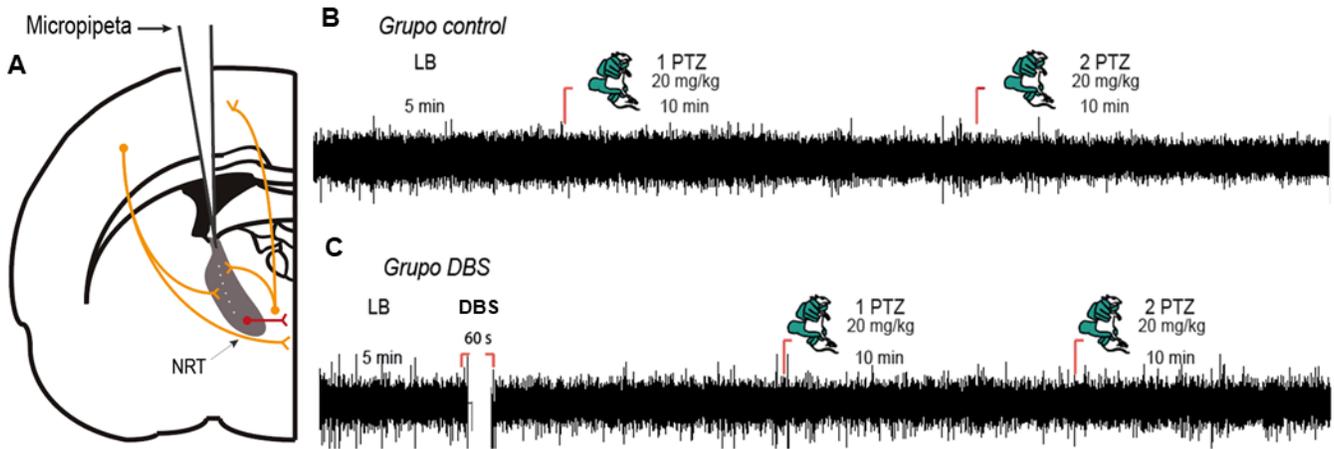


Figura 8. Tratamiento experimental utilizado para el registro multiunitario en el NRT, **A.** Representación del procedimiento experimental donde se ilustra la trayectoria de la micropipeta de borosilicato y el *loop* TC-CT, **B.** Procedimiento experimental utilizado en el grupo control el cual sólo recibió la administración de PTZ. **C.** Procedimiento experimental utilizado para el grupo DBS el cual fue estimulado antes de la administración de PTZ.

Resultados

1. Tipos de disparo neuronal del NRT

Se registró en total la actividad espontánea de 32 neuronas del NRT en ratas anestesiadas con uretano.

Las neuronas del núcleo reticular del tálamo presentan tres tipos de disparo distintos en condiciones basales. El 43.8% (14/32) de las neuronas muestran un patrón mixto de disparo, caracterizado por tener actividad en ráfaga con intervalos de disparos tónicos. El 34.4% (11/32) disparan en ráfaga. Mientras que el 21.8% (7/32) de las neuronas registradas exhiben un patrón tónico, este tipo de neuronas pueden disparar de modo tónico y cambiar su disparo a ráfaga para regresar al modo tónico (figura 9).

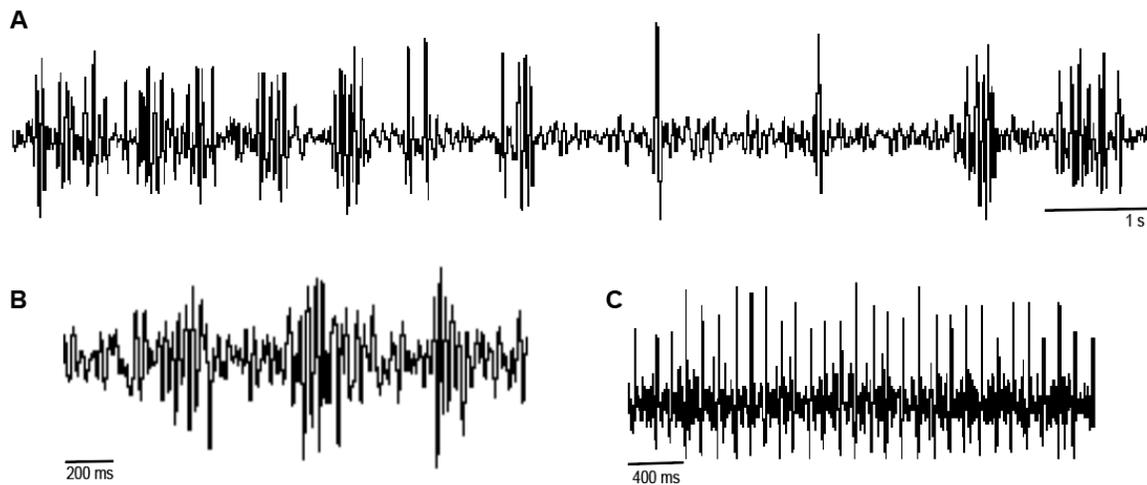


Figura 9. Tipos de disparo del NRT. **A.** Neurona con un patrón de disparo mixto, se muestra la alternancia en los patrones de disparo tónico-ráfaga. **B.** Neurona con un patrón de disparo en ráfaga, se puede apreciar los intervalos entre las ráfagas. **C.** Neurona con un patrón de disparo tónico, se aprecia el intervalo regular entre espigas.

2. Cambios en el tipo de disparo del NRT inducidos por el PTZ

La aplicación sistémica de PTZ modifica el patrón y la frecuencia de disparo de las neuronas del NRT. Durante la basal las neuronas del NRT presentaron tres tipos distintos de disparo, siendo el modo mixto el más común (9/20, 45%), seguido del modo en ráfaga (7/20, 35%) y por último el modo tónico (4/20, 20%). Con la primera inyección de PTZ se modificó el patrón de disparo del 65% de las neuronas registradas. El 40% (8/20) de estas neuronas modificaron su patrón de disparo a ráfaga, mostrando mayor amplitud en las espigas, mayor duración de las ráfagas y menor intervalo entre ráfagas en comparación con la línea base (figura 10). El 20% (4/20) de las neuronas modificó su patrón de disparo a mixto y sólo una neurona (5%) modificó su patrón de disparo a tónico.

De las 20 neuronas registradas el 35% no modificaron su patrón de disparo con la primera dosis de PTZ. 2 neuronas (10%) conservaron su patrón de disparo mixto, 4 neuronas (20%) conservaron su patrón de disparo en ráfaga y una (5%) neurona siguió disparando en modo tónico.

Con la segunda inyección de PTZ el 33.4% de las neuronas modificó su modo de disparo. El 16.7% cambió su patrón de disparo a ráfaga. El 11.1% modificó su patrón de disparo a mixto y el 5.6 % modificó su patrón de disparo a tónico. Mientras que el 66.6% de las neuronas registradas conservó su patrón de disparo.

Teniendo como resultado que después de la segunda dosis de PTZ el 55.6% de las neuronas del NRT exhibieran un disparo en ráfaga, mientras que el 38.8% de las neuronas registradas mostró un patrón de disparo mixto. Las neuronas registradas se encuentran ubicadas en el plano superior del NRT.

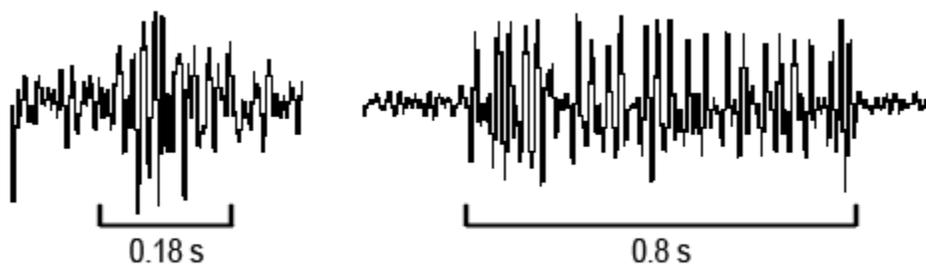


Figura 10. Cambios en la morfología de las ráfagas provocados por el PTZ. A la izquierda se muestra un ejemplo de las ráfagas sin PTZ. A la derecha se muestra una ráfaga después de la aplicación de PTZ. Note el cambio en la morfología de las ráfagas inducidas por el fármaco.

3. Cambios en la actividad neuronal del NRT inducidos por el PTZ

Durante la línea base las neuronas del NRT tiene en promedio una frecuencia de disparo de 55.9 ± 3.9 (media \pm SEM; $n=20$). Después de la primera dosis de PTZ las neuronas reticulares tiene en promedio una tasa de disparo de 44.8 ± 12.18 , mientras que durante la segunda dosis de PTZ la frecuencia de disparo neuronal es de 34.03 ± 4.84 . La aplicación de PTZ provoca una disminución significativa en la frecuencia de disparo del NRT. ($p < 0.05$) (figura 11).

Encontramos que las neuronas responden de tres maneras distintas al PTZ (figura 12). De 20 neuronas registradas, 14 (70%) respondieron al PTZ disminuyendo su frecuencia de disparo neuronal a partir de los 20 segundos, tres de estas neuronas llegaron a inhibirse después de la segunda aplicación de PTZ. Cuatro neuronas (20%) aumentaron su frecuencia de disparo neuronal progresivamente a partir de los 2 minutos de la aplicación del fármaco. Las dos neuronas restantes (10%) no modificaron su frecuencia de disparo a pesar de la aplicación de PTZ, mostrando una frecuencia de disparo irregular (figura 13).

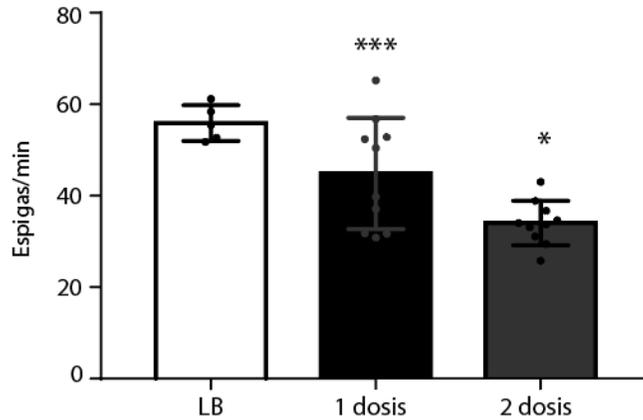


Figura 11. Promedio de disparos del grupo control a lo largo del experimento. Note que la actividad neuronal disminuye significativamente en la aplicación de ambas dosis de PTZ en comparación con la línea base (LB). Adicionalmente, hay una disminución en la actividad neuronal durante la segunda dosis de PTZ en comparación con la primera dosis.

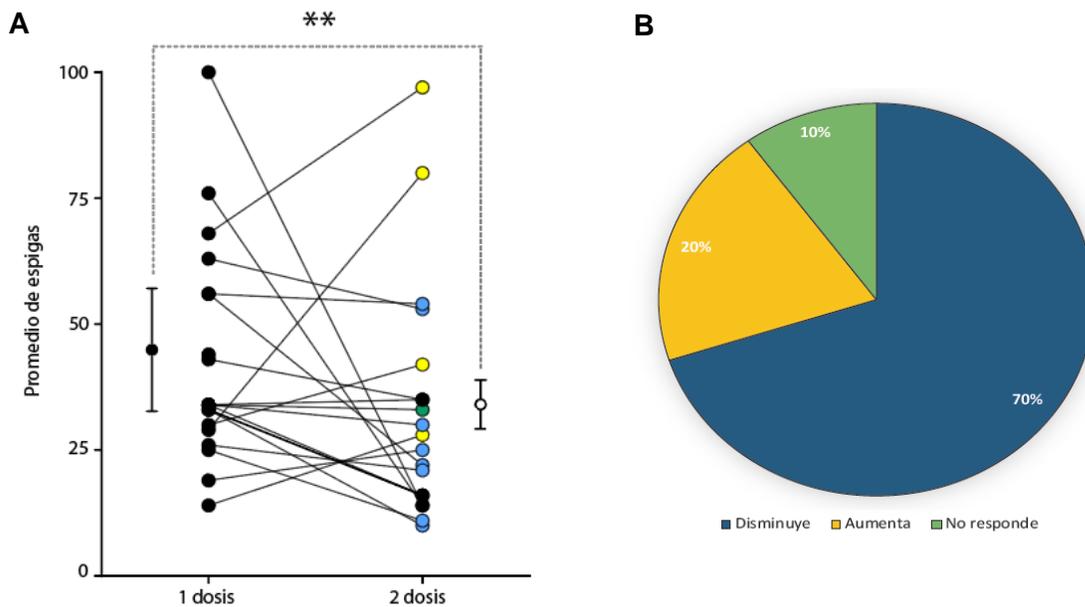


Figura 12. Cambios en la actividad del NRT inducidos por el PTZ. **A.** La gráfica muestra el promedio de espigas por minuto de cada neurona durante la primera y segunda dosis de PTZ. Los círculos negros representan la actividad de las neuronas durante la 1 dosis de PTZ. Los círculos de colores representan la actividad de las neuronas durante la 2 dosis de PTZ. **B.** Porcentaje de neuronas que respondieron disminuyendo su frecuencia de disparo (azul), aumentado la frecuencia de disparo (amarillo) y las que no respondieron al PTZ (verde).

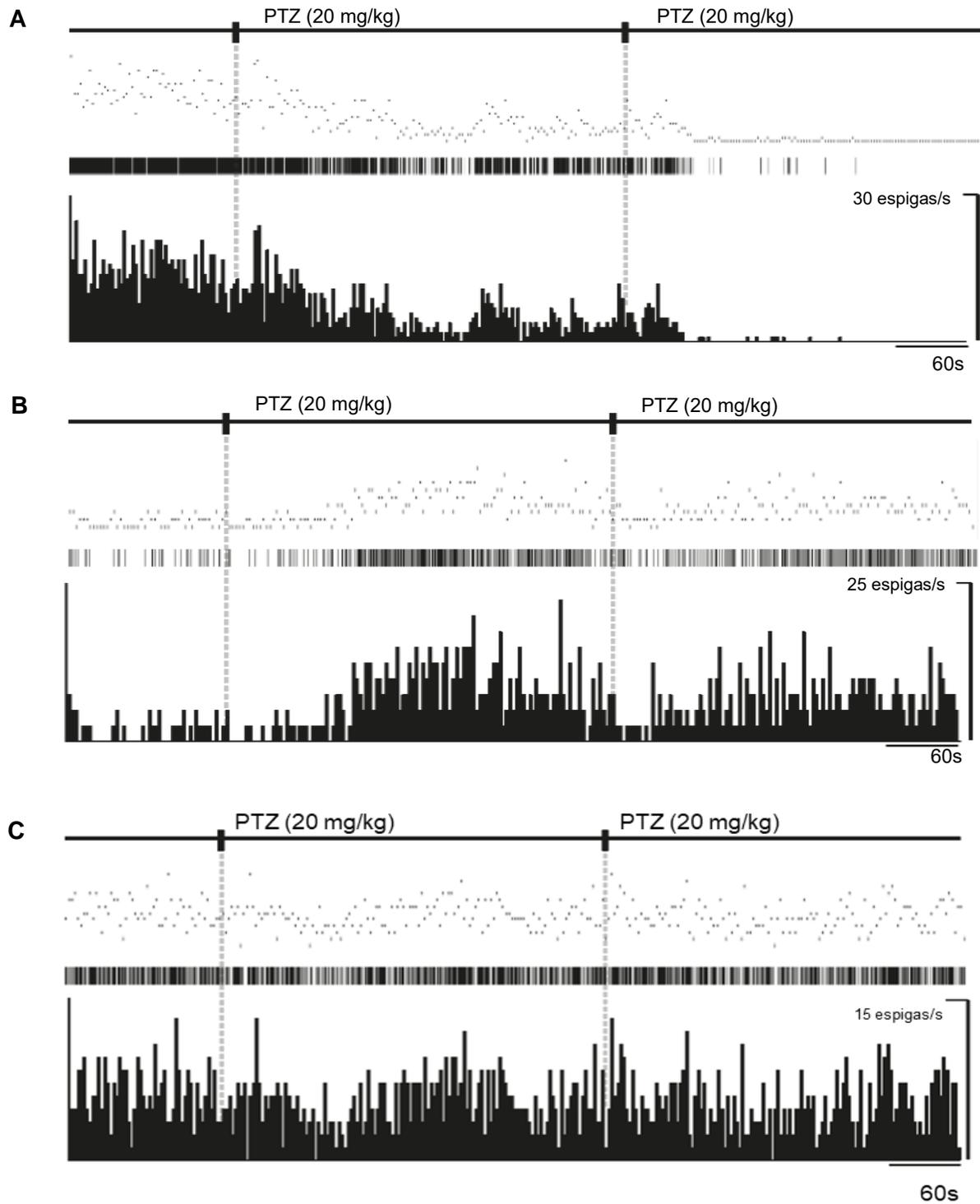


Figura 13. Histogramas y *raster* de la actividad multiunitaria antes y después de las inyecciones de PTZ. **A.** la administración de PTZ disminuye progresivamente la frecuencia de disparo neuronal del NRT. **B.** La aplicación de PTZ aumenta la frecuencia de disparo del NRT. **C.** Las neuronas no modifican su frecuencia de disparo.

4. Cambios en el tipo de disparos NRT inducidos por la DBS preventiva

La estimulación cerebral profunda aplicada antes de las inyecciones de PTZ retarda la sincronización del circuito, regulando el tipo y la frecuencia de disparo neuronal. Se registró en total la actividad de 12 neuronas en el NRT. Durante la línea base el 45% (9/12) de las neuronas exhibieron un patrón de disparo mixto, el 35% (7/12) mostró un disparo en ráfaga, mientras que el 20% (4/12) mostró un disparo tónico.

Después de la aplicación de la DBS, el 25% de las neuronas reticulares modificaron su patrón de disparo. De estas neuronas, el 16.7% (2/12) cambiaron su modo de disparo de tónico a mixto, mientras que el 8.3% (1/12) modificó su patrón de disparo de ráfaga a mixto. Por su parte el 75% de las neuronas registradas mantuvo su patrón de disparo. De estas neuronas, 2 neuronas (16.7%) conservaron su disparo en ráfaga. 5 (41.6%) conservaron su disparo en modo mixto. Y 2 de las neuronas (16.7%) siguieron disparando en modo tónico. Como resultado a la estimulación más de la mitad de las neuronas exhiben un patrón de disparo mixto (8/12, 66.7%), las neuronas restantes disparan en ráfaga (2/12, 16.6%) y de modo tónico (2/12, 16.69%).

Con la primera inyección de PTZ se modificó el patrón de disparo del 25% de las neuronas registradas. El 16.7% (2/12) de estas neuronas modificaron su patrón de disparo de mixto a ráfaga. Sólo 1 neurona (8.3%) modificó su patrón de disparo de tónico a mixto. Mientras que el 75% conservó su modo de disparo neuronal a pesar de la aplicación de PTZ. De estas neuronas el 50% (6/12) mantuvo su disparo mixto. 2 neuronas conservaron (16.7%) su disparo en ráfaga y sólo 1 neurona mantuvo su disparo en modo tónico. Por lo tanto, durante la aplicación de la primera dosis de PTZ, 8 neuronas (66.7%) dispararon en modo mixto, 3 neuronas (25%) dispararon en ráfaga y sólo 1 neurona (8.3%) disparó de modo tónico.

Con la aplicación de la segunda dosis de PTZ, de 12 neuronas registradas 1 neurona (8.3%) modificó su patrón de disparo de tónico a ráfaga. Mientras que el 91.6% conservó su patrón de disparo neuronal. De estas neuronas, 7 (58.3%) conservaron su patrón de disparo mixto, mientras que 4 neuronas (33.3%) conservaron su patrón de disparo en ráfaga. Mostrando que con la aplicación de la segunda dosis de PTZ, 8 neuronas (66.7%) exhiben un patrón mixto de disparo y 4 neuronas (33.3%) disparan en ráfaga.

5. Efectos de la DBS en la actividad del NRT

La estimulación cerebral en el NRT disminuye significativamente la frecuencia de disparo en comparación con la línea base (*basal*: 185.49 ± 12.6 , $n=12$ vs. *DBS*: 165.97 ± 8.5 , $n=12$; $p < 0.05$). Sin embargo, no produce cambios significativos entre las inyecciones de PTZ (*1 dosis*: 173.32 ± 11.6 , $n=12$ vs *2 dosis*: 154.39 ± 11.1 , $n=12$; $p < 0.05$) (figura 14).

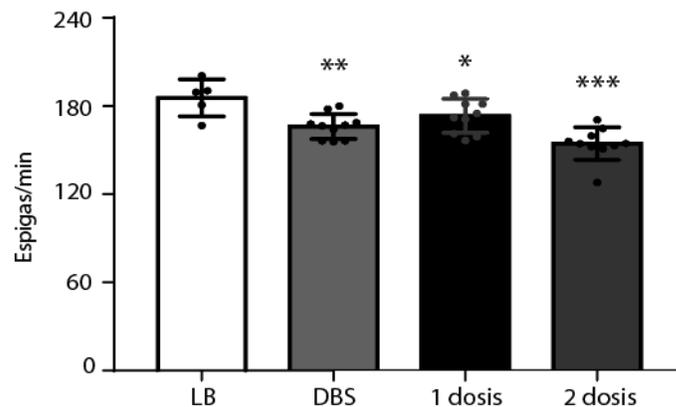


Figura 14. Promedio de disparos del grupo DBS a lo largo del experimento. Note que la actividad neuronal disminuye significativamente durante la estimulación (DBS) en comparación con la línea base. Adicionalmente, hay una disminución en la actividad durante la aplicación del fármaco en comparación con la basal.

Los análisis muestran que las neuronas disminuyen su frecuencia de disparo neuronal después de ser estimuladas. Mostrando tres tipos de respuesta a las inyecciones de PTZ. El 58% (7/12) de las neuronas registradas respondieron al PTZ manteniendo la frecuencia de disparo, sin tener cambios significativos. Cuatro neuronas (34%) disminuyeron su frecuencia de disparo neuronal a partir de la aplicación del fármaco, sin embargo, ninguna se inhibió. La neurona restante (8%) aumentó la frecuencia de disparo (figura 15).

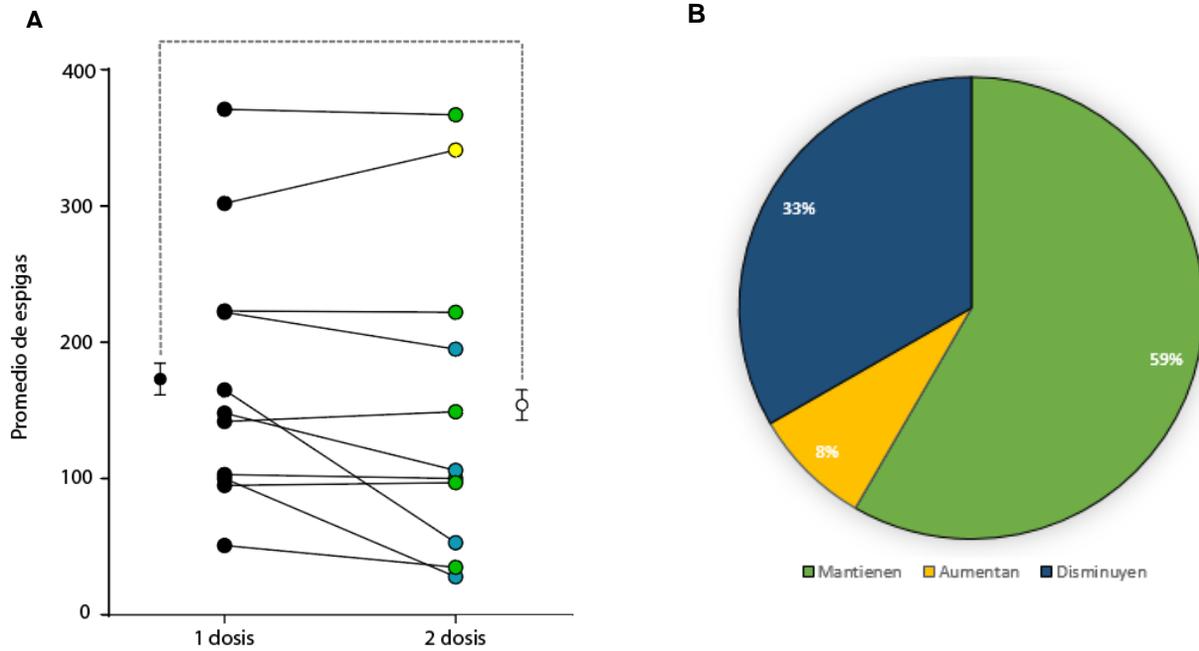


Figura 15. Cambios en la actividad del NRT inducidos por el PTZ. **A.** La gráfica muestra el promedio de espigas por minuto de cada neurona durante la primera y segunda dosis de PTZ. Los círculos negros representan la actividad de las neuronas durante la 1 dosis de PTZ. Los círculos de colores representan la actividad de las neuronas durante la 2 dosis de PTZ. **B.** Porcentaje de neuronas que respondieron disminuyendo su frecuencia de disparo (azul), aumentado la frecuencia de disparo (amarillo) y las que no respondieron al PTZ (verde).

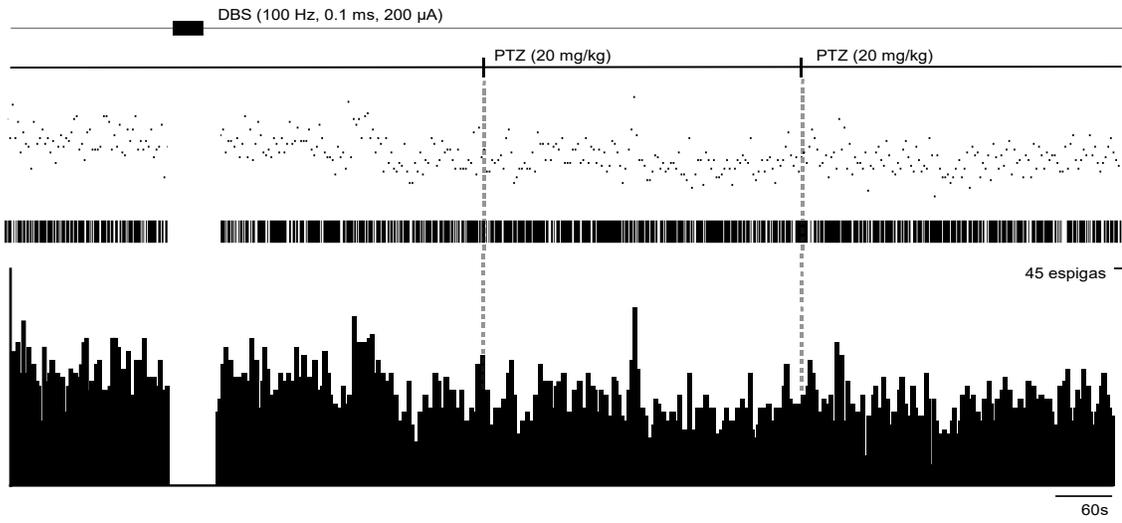
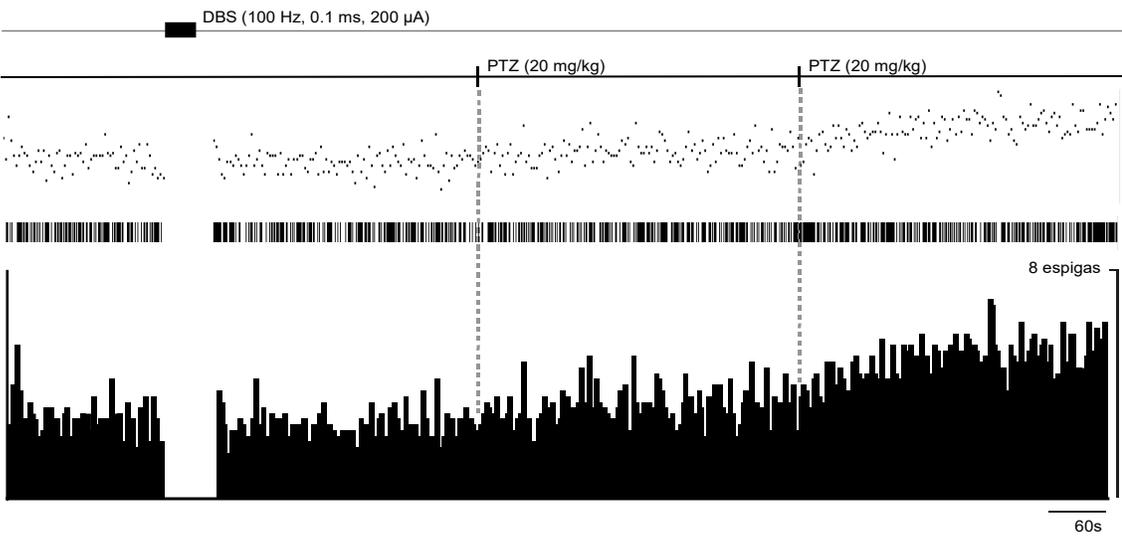
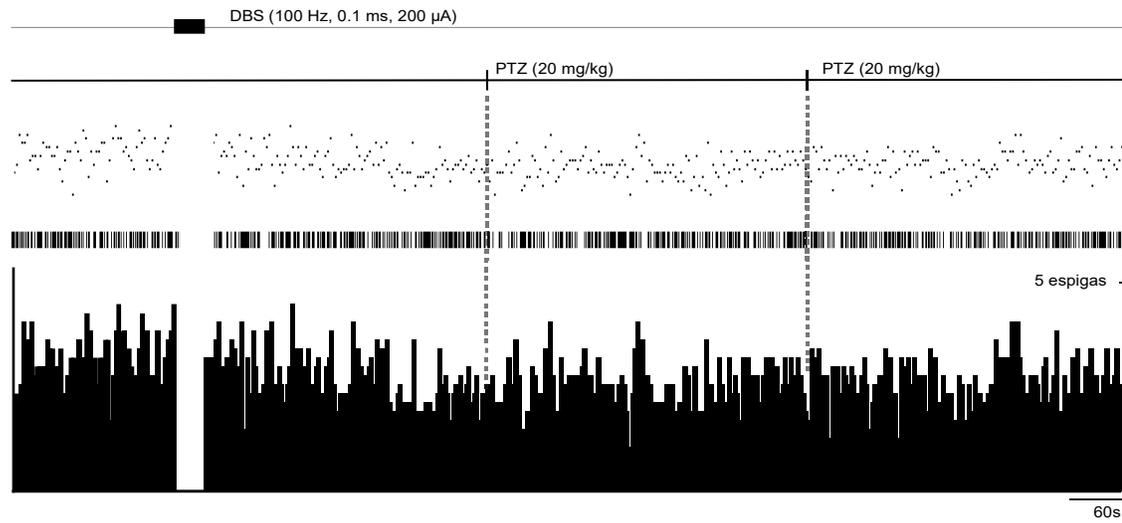
A**B****C**

Figura 16. Histogramas y *raster* de la actividad multiunitaria antes y después de las inyecciones de PTZ. **A.** la administración de PTZ disminuye la frecuencia de disparo neuronal del NRT. **B.** La aplicación de PTZ aumenta la frecuencia de disparo del NRT. **C.** Las neuronas mantienen su frecuencia de disparo neuronal.

Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo analizar los cambios inducidos por la estimulación cerebral profunda, en la actividad multiunitaria del núcleo reticular del tálamo. Nuestros resultados experimentales muestran que durante la actividad epileptiforme el NRT juega un papel importante en la generación y propagación de descargas espigas-onda, convirtiéndose en un posible objetivo para el tratamiento de la epilepsia. Concluimos que este núcleo es capaz de influir en la actividad de todo el circuito TC-CT, sincronizando un patrón de disparo en ráfaga, el cual a su vez mantendrá la frecuencia de disparo baja.

Una de las principales características de las neuronas reticulares es su capacidad oscilatoria generada por el disparo en ráfaga, que a su vez son producidos por las corrientes de calcio de bajo umbral y son exhibidos durante el sueño de ondas lentas o en estados de anestesia profunda. Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que el patrón de disparo en ráfaga no sólo está presente durante el sueño de ondas lentas sino también durante la generación de descargas espiga-onda, paroxismos representativos de las crisis no convulsivas. Los cambios identificados en el patrón de disparo después de la aplicación de PTZ, no se limitan a una modificación del modo de disparo, sino que también afectaron la morfología de las ráfagas. En condiciones basales las ráfagas tuvieron una duración corta y una pequeña amplitud mientras que con la inyección de PTZ las ráfagas aumentaron su duración y la amplitud de las espigas, además de disminuir el intervalo entre ráfagas (figura 10). Como consecuencia, la frecuencia de disparo disminuyó significativamente, reduciendo la actividad del NRT.

En los resultados obtenidos en el grupo control, se identificaron tres respuestas distintas en las neuronas registradas, que pueden ser explicadas a través de dos hipótesis:

a) Los diferentes sectores de NRT juegan roles distintos en la generación de DEOs por lo que la respuesta emitida por las neuronas depende directamente de su posición en el núcleo.

b) La disminución en la actividad del NRT promueve que haya una clase de “estallidos” en las neuronas talámicas reflejados en la actividad cortical, lo que explicaría la sincronización del *loop* durante las crisis no convulsivas.

La primera hipótesis propuesta nos habla de los roles diferenciales que juegan los sectores o el tipo de neuronas que tiene el NRT, y es corroborada por experimentos en donde es lesionado un sector particular del NRT obteniendo como resultado la supresión de DEOs. Sin embargo, existen otros trabajos en donde la lesión es aplicada en el plano caudal del NRT, y como resultado registran un aumento en el número de DEOs. (Meeren, Veening, Mödersheim, Coenen, & van Luijtelaar, 2009). También se ha reportado efectos opuestos cuando es aplicado de manera local bicuculina en el polo rostral y caudal del NRT (Aker et al., 2006). Es importante recordar que el NRT no es una estructura homogénea, las propiedades electrofisiológicas de sus neuronas dependen ampliamente de su ubicación en el núcleo, por ejemplo, las neuronas positivas a PV son las principales generadoras de la actividad oscilatoria, ya que son ritmogénicas y presentan largas corrientes de Ca^{+} tipo T (Clemente-Perez et al., 2017), intentar generalizar los resultados obtenidos del registro de sólo un polo del NRT nos llevaría a perder información relevante que nos ayude a comprender y a aplicar los diferentes tratamientos.

La mayoría de las neuronas registradas disminuyeron su frecuencia de disparo después de la aplicación del fármaco, posiblemente las neuronas eran positivas a PV que son las encargadas de iniciar las oscilaciones. El cambio de disparo que exhiben (de tónico a ráfaga) estas neuronas promueven la sincronización, y se dibuja en el EEG como DEOs. Por su parte, las neuronas que aumentan su frecuencia de disparo después de la manipulación del fármaco, podrían estar ubicadas en un plano rostral del NRT.

En relación con la segunda hipótesis, que plantea que la disminución en la actividad multiunitaria promueve la hipsincronización del *loop* TC. Proponemos que el aumento en la duración de las ráfagas provoca un mayor periodo de hiperpolarización seguido de

una especie de “estallido” en las neuronas talámicas, estas neuronas transfieren la actividad rítmica a la corteza cerebral, como resultado de esta sincronización podemos ver en el registro EEG las descargas espiga-onda, resaltando que la corteza cerebral no es suficiente para generar DEOs.

Partiendo de los resultados obtenidos en el grupo control, decidimos estimular en altas frecuencias (100 HZ) al núcleo reticular del tálamo, mimetizando los efectos clínicos de la estimulación. Las neuronas del grupo control, a partir de la aplicación de PTZ dispararon ráfagas, en contraste, las neuronas que recibieron estimulación antes de la aplicación de PTZ mantuvieron su patrón de disparo mixto y la frecuencia de disparo neuronal. Nuestros resultados sugieren que la estimulación cerebral profunda del NRT actúa como una especie de escudo protector que evita la hipersincronización del *loop*, lo logra promoviendo el modo de disparo mixto, al mismo tiempo que previene los disparos en ráfaga. La estimulación parece retardar la actividad sincronizada manteniendo la frecuencia de disparo neuronal estable. Concluimos que la DBS en altas frecuencias interrumpe la actividad oscilatoria promovida por los disparos en ráfaga, actúa reemplazando las ráfagas por un patrón de disparo mixto.

Los efectos clínicos de la DBS en el NRT podrían ser el resultado de un aumento en la inhibición intra-reticular. El incremento de la inhibición GABAérgica, en especial, la activación de los receptores a GABA_B intrareticulares podrían estar evitando los disparos en ráfaga y manteniendo constantes los disparos mixtos. (Anderson, Hu, Pittman, & Kiss, 2004; Cain et al., 2017; Sorokin et al., 2017). La activación de los receptores a GABA_B contrarrestaría los efectos convulsivos del fármaco. Trasladando estos resultados al ámbito clínico la estimulación cerebral profunda del NRT podría ser una terapia efectiva para disminuir la actividad epiléptica, ya que mejoraría los mecanismos cerebrales inhibitorios.

Nuestros resultados abren paso a comprender cómo funciona la estimulación cerebral profunda del núcleo reticular del tálamo a nivel celular, ayudando a los investigadores y clínicos interesados en utilizar alternativas de terapia para pacientes epilépticos, con el objetivo de mejorar las opciones de tratamiento para los pacientes.

Conclusiones

1. El NRT en condiciones basales exhibe tres modos de disparo: tónico, ráfaga y mixto.
2. El PTZ promueve el disparo en ráfaga del NRT.
3. El NRT regula la generación y propagación de descargas espiga-onda.
4. La estimulación en altas frecuencias del NRT promueve un patrón de disparo mixto.
5. El patrón de disparo mixto mantiene estable la frecuencia de disparo neuronal, evitando la sincronización del loop.
6. La estimulación cerebral profunda en el NRT retarda la actividad oscilatoria promoviendo la desincronización del circuito.

Alcances y perspectivas

La presente investigación aporta datos que ayudan a esclarecer los mecanismos de acción que subyacen a la DBS, además de corroborar los datos obtenidos por algunos investigadores sobre el papel del NRT en las crisis no convulsivas o de ausencia. El registro multiunitario en comparación con modelos computacionales o el registro en rebanadas, ofrece ventajas al reproducir de forma más realista las interacciones que mantiene el circuito durante la crisis. Sin embargo, tiene una desventaja, trabajar con animales anestesiados nos impide visualizar en el registro EEG los paroxismos, además en estados de anestesia profunda el reticular exhibe un disparo en ráfaga volviendo difícil diferenciar si el modo de disparo presente durante la basal es el resultado de la anestesia o del comportamiento regular del núcleo.

Como recomendación para futuras investigaciones es importante mejorar la medida de muestreo a 3000 Hz, con la finalidad de obtener trazos más claros que nos permitan medir otros parámetros.

Referencias Bibliográficas

Aker, R. G., Özyurt, H. B., Yananli, H. R., Özgür Çakmak, Y., Özkaynakçı, A. E., Sehirli, Ü., ... Onat, F. Y. (2006). GABAA receptor mediated transmission in the thalamic reticular nucleus of rats with genetic absence epilepsy shows regional differences: Functional implications. *Brain Research*.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.118>

Albert, G. C., Cook, C. M., Prato, F. S., & Thomas, A. W. (2009). Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(7), 1042–1060.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.04.006>

Anderson, T., Hu, B., Pittman, Q., & Kiss, Z. H. T. (2004). Mechanisms of deep brain stimulation: An intracellular study in rat thalamus. *Journal of Physiology*.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.064998>

AVANZINI, G., DE CURTIS, M., & SPREAFICO, R. (1993). Involvement of Reticular Thalamic Nucleus in Rhythmic Activities Subservicing Spike and Waves. In *Thalamic Networks for Relay and Modulation*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-042274-9.50042-0>

Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., & Sejnowski, T. (2000). Spiking-bursting activity in the thalamic reticular nucleus initiates sequences of spindle oscillations in thalamic networks. *Journal of Neurophysiology*, 84(2), 1076–1087.

<https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.2.1076>

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>

Boon, P., Raedt, R., de Herdt, V., Wyckhuys, T., & Vonck, K. (2009). Electrical Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurotherapeutics*, *6*(2), 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.12.003>

Cain, S. M., Garcia, E., Waheed, Z., Jones, K. L., Bushell, T. J., & Snutch, T. P. (2017). GABAB receptors suppress burst-firing in reticular thalamic neurons. *Channels*, *11*(6), 574–586. <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1358836>

Carrizosa, J. (2009). Estigma en epilepsia. *Iatreia*, *22*(3), 246–255. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180519034006>.

Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist*, *22*(3), 313–322. <https://doi.org/10.1177/1073858415581986>

Clemente-Perez, A., Makinson, S. R., Higashikubo, B., Brovarney, S., Cho, F. S., Urry, A., ... Paz, J. T. (2017). Distinct Thalamic Reticular Cell Types Differentially Modulate Normal and Pathological Cortical Rhythms. *Cell Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.044>

Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: A study of dynamic corticothalamic relationships. *Journal of Neuroscience*.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-01-00604.1995>

Cox, J. H., Seri, S., & Cavanna, A. E. (2014). Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 2191–2200.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S60854>

Deleuze, C., David, F., Béhuret, S., Sadoc, G., Shin, H. S., Uebele, V. N., ... Bal, T. (2012). T-type calcium channels consolidate tonic action potential output of thalamic neurons to neocortex. *Journal of Neuroscience*, *32*(35), 12228–12236.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1362-12.2012>

Destexhe, A., Contreras, D., & Steriade, M. (1998). Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.2.999>

Dhinakaran, R., & Mishra, D. (2019). ILAE Classification of Seizures and Epilepsies: An Update for the Pediatrician. *Indian Pediatrics*, *56*(1), 60–62.

<https://doi.org/10.1007/s13312-019-1469-7>

Dougherty, D. D. (2018). Deep Brain Stimulation: Clinical Applications. *Psychiatric Clinics of North America*, *41*(3), 385–394. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.004>

Dzirasa, K., & Lisanby, S. H. (2012). How does deep brain stimulation work? *Biological Psychiatry*, *72*(11), 892–894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.013>

Engel, J. (2006). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, *47*(9), 1558–1568. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x>

- Fenoy, A. J., Goetz, L., Chabardès, S., & Xia, Y. (2014). Deep brain stimulation: Are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 20(3), 191–201. <https://doi.org/10.1111/cns.12223>
- Figueroa-duarte, A. S., & Campbell-araujo, O. A. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Boletín Clínico Hospital Infantil Del Estado de Sonora*, 32(2), 87–101.
- Fisher, R. S. (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(6), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0758-6>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Helencross, J., Francés, J., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... Zuberi, S. M. (2017). *Operativa de clasi fi cación de los tipos de convulsiones por la Liga Internacional contra la Epilepsia : Documento de posición de la ILAECommission de Clasi fi cación y Terminología*. 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R. S., & Velasco, A. L. (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature*

Reviews Neurology. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.59>

Fuentealba, P., & Steriade, M. (2005). The reticular nucleus revisited: Intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Progress in Neurobiology*, 75(2), 125–141. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.01.002>

Fuentealba, P., Timofeev, I., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J., & Steriade, M. (2005). Membrane bistability in thalamic reticular neurons during spindle oscillations. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00552.2004>

Futatsugi, Y., & Riviello, J. J. (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain and Development*, 20(2), 75–79. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(97)00107-1)

Galati, S., Mazzone, P., Fedele, E., Pisani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., ... Stefani, A. (2006). Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04816.x>

Garca-Albea Ristol, E. (2007). Epilepsia. Historia. Concepto. Síndromes epil?pticos. Crisis epil?ptica. Clasificaci?n. Epidemiolog?a. Valoraci?n socioecon?mica. *Medicine - Programa de Formaci?N M?Dica Continuada Acreditado*, 9(75), 4801–4805. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(07\)75451-6](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(07)75451-6)

Garcia Garcia, M. E., Garcia Morales, I., & Matías Guiu, J. (2010). Modelos experimentales en epilepsia. *Neurologia*, 25(3), 181–188. [https://doi.org/10.1016/S0213-4853\(10\)70007-4](https://doi.org/10.1016/S0213-4853(10)70007-4)

- Gildenberg, P. L. (2009). Neuromodulation: A Historical Perspective. *Neuromodulation*, 1, 9–20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374248-3.00003-3>
- Halassa, M. M. (2011). Thalamocortical dynamics of sleep: Roles of purinergic neuromodulation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.02.008>
- Halassa, M. M., Chen, Z., Wimmer, R. D., Brunetti, P. M., Zhao, S., Zikopoulos, B., ... Wilson, M. A. (2014). State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.025>
- Halgren, M., & Halassa, M. M. (2019). The Many Roads to Sleep. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.018>
- Henry, T. R. (2002). Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*, 59(6 SUPPL. 4), 3–14. https://doi.org/10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s3
- Huguenard, J. R., & McCormick, D. A. (2007). Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 350–356. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.007>
- Huusko, N., & Pitkänen, A. (2014). Parvalbumin immunoreactivity and expression of GABAA receptor subunits in the thalamus after experimental TBI. *Neuroscience*, 267, 30–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.026>
- Jakobs, M., Fomenko, A., Lozano, A. M., & Kiening, K. L. (2019). Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Molecular*

Medicine, 11(4), 1–18. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809575>

Kandratavicius, L., Hallak, J. E., & Leite, J. P. (2014). What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.005>

Kerrigan, J. F., Litt, B., Fisher, R. S., Cranstoun, S., French, J. A., Blum, D. E., Dichter, M., Shetter, A, M Baltuch, G., Jaggi, J., Krone, S., Brodie, M. A., Rise, M., Graves, N. (2004). Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for the Treatment of Intractable Epilepsy. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x>

Kim, D., Jeong, H., Lee, J., Ghim, J. W., Her, E. S., Lee, S. H., & Jung, M. W. (2016). Distinct Roles of Parvalbumin- and Somatostatin-Expressing Interneurons in Working Memory. *Neuron*, 92(4), 902–915. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.023>

Kundu, B., Brock, A. A., Englot, D. J., Butson, C. R., & Rolston, J. D. (2018). Deep brain stimulation for the treatment of disorders of consciousness and cognition in traumatic brain injury patients: A review. *Neurosurgical Focus*, 45(2), 1–8. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18168>

Landisman, C. E., Long, M. A., Beierlein, M., Deans, M. R., Paul, D. L., & Connors, B. W. (2002). Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 1002–1009. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-03-01002.2002>

Liu, G., Slater, N., & Perkins, A. (2017). Epilepsy: Treatment Options. *American Family Physician*, 96(2), 87–96.

Magdaleno-Madrigal, V. M., Contreras-Murillo, G., Valdés-Cruz, A., Martínez-Vargas, D., Martínez, A., Villasana-Salazar, B., & Almazán-Alvarado, S. (2019). Effects of High- and Low-Frequency Stimulation of the Thalamic Reticular Nucleus on Pentylentetrazole-Induced Seizures in Rats. *Neuromodulation*, 22(4), 425–434.
<https://doi.org/10.1111/ner.12926>

McIntyre, C. C., & Anderson, R. W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *Journal of Neurochemistry*. <https://doi.org/10.1111/jnc.13649>

McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., & Thakor, N. V. (2004). Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 91(4), 1457–1469. <https://doi.org/10.1152/jn.00989.2003>

McIntyre, C. C., & Hahn, P. J. (2010). Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, 38(3), 329–337.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.022>

McIntyre, C. C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., & Vitek, J. L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: Activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1239–1248.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.024>

Meeren, H. K. M., Veening, J. G., Mödersheim, T. A. E., Coenen, A. M. L., & van Luitelaar, G. (2009). Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy:

- Dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles. *Experimental Neurology*, 217(1), 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.01.009>
- Mirski, M. A., & Ferrendelli, J. A. (1986). Anterior thalamic mediation of generalized pentylenetetrazol seizures. *Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91511-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91511-8)
- Nanobashvili, Z., Chachua, T., Nanobashvili, A., Bilanishvili, I., Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2003). Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Experimental Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00045-1](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00045-1)
- Ooi, Y. C., Styliaras, J. C., & Sharan, A. (2011). Thalamic Stimulation for Epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(4), 457–464. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2011.07.006>
- Pantoja-Jiménez, C. R., Magdaleno-Madrigal, V. M., Almazán-Alvarado, S., & Fernández-Mas, R. (2014). Anti-epileptogenic Effect of High-frequency Stimulation in the Thalamic Reticular Nucleus on PTZ-induced Seizures. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.03.012>
- Pasantes, H. (2010). De neuronas, emociones y motivaciones. In *TEC Empresarial*.
- Patel, D. C., Tewari, B. P., Chaunsali, L., & Sontheimer, H. (2019). Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(5), 282–297. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0126-4>
- Pinault, D., & Desche[^]nes, M. (1992). Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat

reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience*. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90312-p](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90312-p)

Pinault, Didier. (2004). The thalamic reticular nucleus: Structure, function and concept. In *Brain Research Reviews* (Vol. 46). <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.04.008>

Pinault, Didier, & Deschênes, M. (1998). Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: A three-dimensional, graphic, and morphometric analysis. *Journal of Comparative Neurology*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980209\)391:2<180::AID-CNE3>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980209)391:2<180::AID-CNE3>3.0.CO;2-Z)

Ramos-Morales, F. R., Correa-Basurto, J., Saavedra-Vélez, M., Acosta-Hernández, M. E., Gasca-Pérez, E., Pérez-Palacios, A., & Trujillo-Ferrara, J. (2012). Modelo PTZ: Un screening primario para el desarrollo de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. *Archivos de Neurociencias*.

Rubio, C., Rubio-osornio, M., Retana-márquez, S., López, M., Custodio, V., & Paz, C. (2010). *In Vivo Experimental Models of Epilepsy*. (May 2014), 298–309.

Salanova, V. (2018). Epilepsy & Behavior Deep brain stimulation for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 88(2018), 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.041>

Schiff, N. D. (2009). Deep Brain Stimulation for Cognitive Neuromodulation. In *Neuromodulation* (Volume 2, Vol. 2). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374248-3.00084-7>

- Sorokin, J. M., Davidson, T. J., Frechette, E., Abramian, A. M., Deisseroth, K., Huguenard, J. R., & Paz, J. T. (2017). Bidirectional Control of Generalized Epilepsy Networks via Rapid Real-Time Switching of Firing Mode. *Neuron*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.026>
- Spreafico, R., de Curtis, M., Frassoni, C., & Avanzini, G. (1988). Electrophysiological characteristics of morphologically identified reticular thalamic neurons from rat slices. *Neuroscience*, 27(2), 629–638. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90294-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90294-1)
- Stefani, A., Fedele, E., Galati, S., Pepicelli, O., Frasca, S., Pierantozzi, M., Peppe, A., Brusa, L., Orlacchio, A., Hainsworth, A. H., Gattini, G. Stanzione, P. Bernadi, G., Raiteri, M., Mazzone, P. (2005). Subthalamic stimulation activates internal pallidus: Evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Annals of Neurology*.
<https://doi.org/10.1002/ana.20402>
- Steriade, M. (2005). Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends in Neurosciences*, 28(6 SPEC. ISS.), 317–324.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.03.007>
- Taha Bilge, M., Gosai, A. K., & Widge, A. S. (2018). Deep Brain Stimulation in Psychiatry: Mechanisms, Models, and Next-Generation Therapies. *Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), 373–383. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.003>
- Thankachan, S., Katsuki, F., McKenna, J. T., Yang, C., Shukla, C., Deisseroth, K., ... Basheer, R. (2019). Thalamic Reticular Nucleus Parvalbumin Neurons Regulate Sleep Spindles and Electrophysiological Aspects of Schizophrenia in Mice.

Scientific Reports, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40398-9>

Timofeev, I., Grenier, F., & Steriade, M. (2004). Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00523.2003>

Torres, C. V. (2015). *Keywords*: 11(73). <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.02.002>

Udupa, K., & Chen, R. (2015). The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in Neurobiology*, 133, 27–49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.08.001>

Vantomme, G., Osorio-Forero, A., Lüthi, A., & Fernandez, L. M. J. (2019). Regulation of local sleep by the thalamic reticular nucleus. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00576>

Vedam-Mai, V., Van Battum, E. Y., Kamphuis, W., Feenstra, M. G. P., Denys, D., Reynolds, B. A., Okun, M.S., Hol, E. M. (2012). Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Molecular Psychiatry*, 17(2), 124–131.

Wang, Z., & Wang, Q. (2017). Eliminating absence seizures through the deep brain stimulation to thalamus reticular nucleus. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00022>

Wu, Y., Liu, D., & Song, Z. (2015). Neuronal networks and energy bursts in epilepsy. *Neuroscience*, 287, 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.046>

Xu, X. X., Zhai, Y. Y., Kou, X. K., & Yu, X. (2017). Adaptation facilitates spatial discrimination for deviant locations in the thalamic reticular nucleus of the rat.

Neuroscience, 365, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.022>

Zavala Tecuapetla, C., & Lopez Meraz, M. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *ENeurobiología*.