



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

CORRELACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA DE LA
CARBAMAZEPINA SOBRE LOS PATRONES DEL SUEÑO EN UN
MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

ALBERTO DANIEL PEDROZA AGUILAR

Asesores:

DR. EN C. PEDRO SÁNCHEZ APARICIO

DR. EN C. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO

DR. EN C. ALFONSO ALFARO RODRÍGUEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, MARZO 2018



AGRADECIMIENTOS

A DIOS Y A MI FAMILIA POR SER MI FORTALEZA.

A todos los catedráticos revisores que gracias a su disposición apoyaron a la complementación de la presente investigación, en especial a mis asesores de tesis DR. EN C.

PEDRO SÁNCHEZ APARICIO

Gracias al dedicarme su gran tiempo y su experiencia compartida, DR. EN C. ALFONSO ALFARO RODRÍGUEZ Y AL DR. EN C. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO

Por el constante trabajo que emplearon en la observación de la misma y su confianza en la terminación ¡gracias!

DEDICATORIA

A DIOS Y A LA VIRGEN:

POR AMARME BAJO TODA CIRCUNSTANCIA Y DARME TODA LA FUERZA Y FE QUE NECESITO....GRACIAS.

A MI FAMILIA:

A PESAR DE TODOS LOS PROBLEMAS, ME FORTALECE SU COMPAÑÍA Y ME HACE LOGRAR LO QUE HOY SOY.

A MI MAMÁ: QUE ME HIZO CRECER COMO HIJO, SER HUMANO Y CLARO COMO PROFESIONAL. GRACIAS MAMÁ POR SIEMPRE ESTAR PARA MÍ Y MI HERMANA.

TÍTULO

**CORRELACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA
DE LA CARBAMAZEPINA SOBRE LOS PATRONES DEL SUEÑO
EN UN MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA**

ÍNDICE

TÍTULO	
ÍNDICE	
INDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE IMAGENES	
ÍNDICE DE CUADROS	
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN DE LITERATURA	3
1.- Carbamazepina	3
1.1 <i>Farmacocinética y farmacodinamia</i>	4
1.2 <i>Usos y aplicaciones</i>	6
2. Epilepsia	7
2.1 <i>Consideraciones fisiológicas</i>	8
2.2 <i>Epilepsia y su relación con carbamazepina</i>	9
3.- Sueño	9
3.1 <i>Caracterización de los patrones de sueño</i>	10
3.2 <i>Fases de sueño</i>	11
3.2.1 <i>Vigilia</i>	12
3.2.2 <i>Sueño NMOR</i>	12
3.2.2.1 <i>Fase 1</i>	12
3.2.2.2 <i>Fase 2</i>	13
3.2.2.3 <i>Fase 3</i>	14
3.2.3 <i>Sueño MOR (sMOR)</i>	15
3.3 <i>Sueño y epilepsia</i>	16
3.4 <i>La importancia del buen dormir</i>	17
4. Los trastornos del sueño y su relación con la epilepsia	19
4.1 <i>Síndromes epilépticos relacionados con el sueño</i>	21
4.1.1 <i>Epilepsias parciales idiopáticas</i>	21
4.1.2 <i>Epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas esporádicas</i>	22
4.2 <i>Neurotransmisores y su relación con el sueño</i>	23
JUSTIFICACIÓN	25
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	27
Objetivos Específicos	27
MATERIAL	28
MÉTODO	30
Número de Animales y Localización	30
Diseño experimental	34
Procedimiento	344
Identificación de carbamazepina en plasma	35
Análisis de datos de EEG	36
Análisis estadístico	36

LÍMITE DE ESPACIO.....	37
LÍMITE DE TIEMPO	38
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIÓN.....	51
SUGERENCIAS.....	52
LITERATURA CITADA	53

INDICE DE FIGURAS

Título	Página
Figura 1. Fórmula estructural de Carbamazepina	3
Figura 2. Características de las ondas durante la vigilia.	12
Figura 3. Características de las ondas durante la fase 1 del sueño	13
Figura 4. Características de las ondas durante las fase 2 del sueño.	14
Figura 5. Características de las ondas durante la fase 3 del sueño.	14
Figura 6. Características de las ondas durante la fase de sueño MOR.	15
Figura 7. Actividad de las crisis epilépticas.	40
Figura 8. Fases del ciclo sueño-vigilia del grupo 2 (CBZ+AK).	41
Figura 9. Fases del ciclo sueño-vigilia del grupo 2 (CBZ+AK).	41
Figura 10. Curva de calibración de CBZ.	44
Figura 11. Cursos de la concentración en sangre de CBZ.	45

ÍNDICE DE IMAGENES

Título	página
Imagen 1. Rasurado y embrocado de la parte dorsal del cráneo en rata Wistar.	30
Imagen 2. Colocación de un roedor en el equipo de cirugía estereotáxica.	31
Imagen 3. Incisión en la parte dorsal del cráneo para identificar la unión de suturas craneales denominada “Bregma”.	32
Imagen 4. Identificación de la unión de suturas craneales denominada “Bregma”.	32
Imagen 5. Implantación de electrodos bipolares de acero inoxidable.	33
Imagen 6. Electrodo soldado y asegurado al cráneo con acrílico dental.	33

ÍNDICE DE CUADROS

Título	página
Cuadro 1. Coeficiente de variación y exactitud del método empleado para la determinación de CBZ en sangre.	43

RESUMEN

El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto de la administración de Carbamazepina (CBZ) sobre los patrones de sueño en un modelo animal de epilepsia inducido por el ácido kainico (KA) y su correlación farmacocinética y farmacodinamia. A fin de poder traspolar sus hallazgos en el área de las pequeñas especies, específicamente en perros. Se utilizaron 30 ratas Wistar macho con un peso de 250 a 280 gr. Los animales del G₁ ácido kainico (AK) (n=10) fueron implantados con electrodos bipolares en la corteza motora, para registrar la actividad cerebral (EEG) y en los músculos del cuello para obtener la actividad muscular (EMG). Se realizó un registro electroencefalográfico desde el día 1 (Control), el día 2 del estudio se administró AK (10 mg/kg) para inducir la crisis epiléptica y el registro se realizó durante los 5 días posteriores. A los animales del G₂ (CBZ+AK) (n=10) se les realizó la misma implantación de electrodos bipolares durante el día 1 (control), en el día 2 se administró CBZ (25 mg/kg) 30 minutos previos a la inyección de AK y el registro continuó durante tres días más. Los animales del G₃ CBZ (25 mg/kg) (n=10) fueron implantados con una cánula en vena yugular para obtener las muestras de sangre. La primer muestra o basal se tomó antes de la administración de CBZ (25 mg/kg), posteriormente a los 10, 20, 40 minutos y 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 horas para el análisis farmacocinético. Para evaluar las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, se realizó una prueba T de *student* para muestras no pareadas con un $p < 0.05$. Para evaluar las diferencias entre los grupos respecto al EEG, los datos se analizaron mediante un análisis unidireccional de la varianza * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$. Los resultados mostraron una ausencia total de sueño durante el primer día experimental en los animales del G₁ (KA), mientras que en el G₂ (CBZ+AK) se mostró una recuperación parcial del Sueño de Onda Lenta (SOL) durante el día 1. El efecto de la CBZ fue favorable al observar que las crisis disminuyeron significativamente, lo que se muestra mediante la comparación de la farmacocinética con las crisis. La CBZ disminuyó significativamente las crisis convulsivas sin embargo, se observó una recuperación parcial del sueño y la fase más afectada fue el sMOR. Estuvo presente una correlación entre los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de la CBZ y su efecto sobre el ciclo sueño-vigilia.

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes que requieren de atención especial, su característica fundamental consiste en la presencia de crisis epilépticas; las cuales reflejan hiperexcitabilidad de neuronas o circuitos neuronales de una región o de todo el cerebro (Pelz *et al.*, 2017). En seres humanos, una crisis epiléptica puede tener una duración de 2 a 3 minutos y puede ocurrir como un evento aislado en un periodo de 24 horas. Las crisis en clúster o en racimo implican la presencia de dos a más convulsiones recurrentes en menos de 24 horas, con recuperación de la consciencia entre convulsiones. El estado epiléptico se define como una crisis epiléptica continua de duración superior a 5 minutos, o dos a más convulsiones sin que exista recuperación completa de la consciencia entre convulsiones (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2014). En el ámbito de la medicina veterinaria, se sabe que los perros de cualquier edad pueden verse afectados con este tipo de trastornos neurológicos, un ejemplo clásico son los perros de raza miniatura, que tienen crisis convulsivas secundarias a edades tempranas (Sánchez-Masian, 2008).

Existen agentes farmacológicos administrados en modelos animales de epilepsia, como es el caso de la generación de actividad epiléptica por sustancias químicas como el ácido kaínico (AK) o kainato, fármaco empleado satisfactoriamente para inducir ataques epilépticos (Zavala y López, 2011). Se caracteriza por ser un agonista de los receptores glutaminérgicos ionotrópicos, los cuales son particularmente abundantes en el área hipocampal del cerebro. Destacando los pertenecientes a la familia de receptores del Kainato como el GluR5-7 y el KA1-2 (Fouilloux *et al.*, 2004).

Se ha demostrado en modelos animales, como la rata de laboratorio, que el repertorio conductual que produce la aplicación del AK varía de acuerdo con la edad, observando que existe coincidencia en la presentación de crisis parciales secundariamente generalizadas, que implican directamente al sistema límbico, debido a que las ratas presentan extenso daño hipocampal y cortical. A pesar de estar demostrada la gran susceptibilidad entre animales cuando se administra AK vía sistémica, es la vía más usada en estudios experimentales. No obstante, es virtualmente imposible estandarizar con exactitud las dosis de AK que no inducen actividad epileptiforme o estado

epiléptico, lo que pudiera genera variabilidad experimental. Otras investigaciones han demostrado que la dosificación de AK vía local puede ser estrictamente regulada, permitiendo el estudio detallado del efecto de AK no inductor de convulsiones (Neira y Ortega, 2004).

En México, el reglamento de la ley de protección a los animales del distrito federal, específicamente en sus artículos 51, 52, 53 y NOM-062-ZOO-1999, se especifican técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, considerando a la rata como modelo animal para fines experimentales. En este sentido, es necesario emplear a la rata como un modelo animal de actividad epiléptica por sustancia química para traspolar los hallazgos en pacientes caninos. Se ha observado que con la administración crónica del AK desde el nacimiento y hasta las primeras dos semanas de vida en ratas neonatas, el AK genera un automatismo de “rascado” que desaparece durante la tercera semana post-administración, durante la cual aparecen las llamadas “sacudidas de perro mojado”, mismas que son precedidas por las convulsiones (Velísková *et al.*, 1998).

La carbamazepina (CBZ) comenzó a utilizarse como antiepiléptico en el Reino Unido en el año 1965, aprobándose para esta indicación en los Estados Unidos en 1974. Está considerado como uno de los fármacos de referencia de la segunda generación de agentes anticonvulsivantes, después de fenobarbital. Se ha demostrado clínica y experimentalmente que la CBZ es un fármaco eficaz contra trastornos psicomotores, convulsiones y crisis epilépticas, pero desafortunadamente a la fecha no hay información específica respecto a si la CBZ puede auxiliar en los trastornos del sueño producido por esta crisis. Debido a que la CBZ es uno de los fármacos más utilizados en el ámbito de la medicina humana como antiepiléptico, el objetivo principal de este estudio consistió en determinar la correlación farmacocinética y farmacodinámica de la CBZ sobre los patrones del sueño en un modelo animal de epilepsia inducida por ácido kaínico, a fin de poder traspolar sus hallazgos en el área de las pequeñas especies, específicamente en perros.

REVISIÓN DE LITERATURA

1.- Carbamazepina

La carbamazepina (CBZ) es un miembro de la familia iminostilbene, posee un grupo carbonilo que es indispensable para su actividad antiepiléptica. Presenta una relación química con los antidepresivos tricíclicos, fármacos tricíclicos y su estructura es lo que hace que sea insoluble en agua (Figura 1). La CBZ es una de las primeras opciones para el tratamiento de trastornos convulsivos (convulsiones parciales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas), y es uno de los fármacos antiepilépticos (AED) más usados en terapia de combinación (Stokis *et al.*, 2015). La CBZ también puede ser utilizada en el tratamiento de los trastornos de déficit de atención e hiperactividad, la esquizofrenia, el síndrome del miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo, y trastorno de estrés postraumático (Niederhofer, 2011; Rogawski y Löscher, 2004).

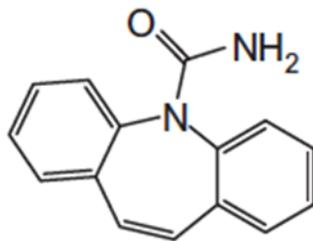


Figura 1. Fórmula estructural de Carbamazepina.

Mecanismo de acción: Los estudios farmacológicos de Theobal y Kuntz en modelos animales revelaron una eficacia potente de la Carbamazepina contra crisis inducidas por electroshock. Estudios realizados en cortes de hipocampo han mostrado una reducción de descargas en un ambiente libre de calcio, asociado al sitio de acción de neurotransmisor mediador. La confirmación de esta membrana neuronal fue importante para los estudios de McLean y McDonald, en los cuales indican un efecto en el canal de sodio en el “estado inactivo” (Okada *et al.*, 1997). Con estos estudios se dio a conocer ampliamente el mecanismo de acción de la Carbamazepina, la cual estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibiendo las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Es posible que el bloque de los canales de sodio sensibles al voltaje sea uno o incluso el principal mecanismo de

acción (PLM, 2017). Se han dado a conocer dos formas generales en la que la Carbamazepina puede atenuar una crisis epiléptica:

- La reducción de la descarga excesiva de las neuronas patológicamente alteradas.
- Por medio de limitar la difusión de la excitación desde el foco epiléptico e impedir la detonación e interrupción de la función de grupos normales de neuronas.

Al parecer estos mecanismos de acción son debidos a la activación de los circuitos inhibidores GABAérgicos que se producen en muchas regiones del SNC, pero no se ha podido identificar cuáles neurotransmisores inhibitorios funcionan en el sistema.

Se han postulado otros mecanismos de acción, aún en estudio:

1. Consiste en que la Carbamazepina aumenta las descargas de neuronas norepinefrínicas en frecuencia y esto contribuiría a sus acciones antiepilépticas.
2. Otro mecanismo se refiere a la inhibición de la fijación de análogos de la adenosina en las membranas celulares del encéfalo en forma parcial por parte de la Carbamazepina; la adenosina puede ejercer potentes efectos inhibitorios y postsinápticos sobre las neuronas; sin embargo, no se ha podido deducir con exactitud el papel de la Carbamazepina sobre los receptores de la adenosina en sus efectos antiepilépticos.

1.1 Farmacocinética y farmacodinamia

Farmacocinética: la farmacocinética de la CBZ es compleja, está influenciada por su limitada solubilidad acuosa y su capacidad de inducir su propio metabolismo hepático. La CBZ está disponible en tabletas de 200 mg y 400 mg, tabletas masticables de 100 mg para evitar la autoinducción del metabolismo hepático siendo accesible su administración en niños, permitiendo niveles más altos y confiables al evitar después de su absorción, un paso directo a través del hígado; existe una suspensión 5 ml/100 mg para pacientes que tienen problemas al deglutir la tableta y el tratamiento también puede ser administrado por una vía nasogástrica. Esta formulación líquida produce niveles máximos cerca de 2 horas después de la ingestión, mientras que los niveles máximos son lentos y ocurre mucho después que con las tabletas (Morselli y Bosi, 1982). Con la finalidad de lograr niveles prolongados y constantes de la sustancia activa

en la sangre. Para evitar la administración repetida, se ideó la forma farmacéutica de grageas de liberación prolongada; esto es importante cuando la es coadministrada con fármacos que inducen enzimas, tales como fenobarbital y fenitoína (Morris *et al.*, 1987). Una formulación parenteral no es disponible debido a la baja solubilidad lipídica de la CBZ.

La CBZ se fija a las proteínas séricas principalmente albúmina en un 70-80 %. Una pequeña cantidad se fija a ácido α -glicoproteína. La fracción libre puede cambiar bajo condiciones médicas que presentan niveles bajos en suero de albúmina, tales como deficiencia hepática o renal, alterando las propiedades de unión al ácido α -glicoproteína. La concentración de la sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y la saliva refleja la porción (20 –30 %) no fijada a las proteínas en el plasma. Es distribuida por el tejido presentando un volumen de distribución aparente de aproximadamente 1.5 ml/kg (Glazko, 1995). Es metabolizada en el hígado en un rango aproximado del 98%, donde la vía epóxido de biotransformación es la más importante primero es oxidada por el sistema del citocromo P₄₅₀ formando el metabolito activo Carbamazepina 10,11-epóxido (cbz 10,11-epóxido), este metabolito es hidrolizado por la hidrolasa epóxido microsomal para transformarlo en transcarbamazepina-diol el cual es excretado por la orina en forma libre y conjugada. Entre el 33-60% de una dosis oral es metabolizada vía epóxido. Otra vía importante de biotransformación de la CBZ da lugar a diversos compuestos monohidroxilados y al N-glucurónido de CBZ (Levy, 1995). La CBZ puede administrarse mediante una dosis oral, ésta se absorbe de forma lenta hasta en un 90%. La dosis oral más común es de 400 mg, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 4 y 5 horas post-administración. La biodisponibilidad o Abc o AUC de la CBZ es del orden del 85%. Se ha demostrado que la ingesta de comida no tiene influencia significativa en la tasa y extensión de la absorción del fármaco. La CBZ se une a proteínas plasmáticas en 70-80%. El volumen de distribución aparente oscila desde 0.8 a 1.9 l/kg. La concentración de la sustancia inalterada en líquido cefalorraquídeo y saliva refleja la porción no unida a proteínas en el plasma (20-30%). Se metaboliza al 10,11-epóxido-carbamazepina, farmacológicamente activa, cuya vida media de eliminación del plasma es de aproximadamente 6 horas. Otros metabolitos descritos son el derivado 10 11-transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. Otras vías importantes de

biotransformación para la CBZ conllevan a varios compuestos monohidroxilados así como a N-glucurónido de carbamazepina (Puranik *et al.*, 2013).

Debido a sus características lipófilicas, atraviesa la barrera hematoencefálica, y se encuentra presente en cantidades significativas en el líquido cefalorraquídeo, bilis, flúidos duodenales y saliva. También es capaz de atravesar la barrera Placentaria, acumulándose en el feto.

La vida media de eliminación de la CBZ inalterada es de 36 horas después de una dosis oral y de 16-24 horas después de dosis repetidas. Su vía de excreción es variada, en leche materna alcanzó niveles del 60%. Tras la administración de una dosis oral única de 400 mg de CBZ, se sabe que el 72% es excretado en la orina y el 28% en las heces. En la orina aproximadamente 2% de la dosis es recuperada sin cambio y alrededor del 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

1.2 Usos y aplicaciones

La CBZ se utiliza habitualmente para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. Este ha sido usado como un tratamiento de segunda elección para el trastorno bipolar y en algunos casos combinado con un antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia, cuando el tratamiento con un antipsicótico convencional no es exitoso. En los Estados Unidos, la FDA aprobó su uso a nivel médico para el tratamiento de la epilepsia (incluyendo convulsiones parciales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones mixtas), neuralgia del trigémino, trastornos maníacos y episodios mixtos del trastorno bipolar (Ceron-Litvoc *et al.*, 2009). Aún no está claro, si hay una diferencia significativa en su efectividad farmacológica cuando se administran presentaciones farmacéuticas de liberación controlada o formulaciones de liberación inmediata para contrarrestar la epilepsia (Powell *et al.*, 2013). A fin de evaluar la eficacia analgésica de la CBZ en el tratamiento del dolor neuropático crónico, la fibromialgia, y los eventos adversos reportados en diversos estudios, ya existen estudios publicados al respecto en MEDLINE y EMBASE entre los que destacan ensayos clínicos, estudios aleatorizados, de doble ciego, activo o ensayos controlados con placebo (ECA). Todos ellos incluyen el uso de la CBZ a cualquier dosis, por cualquier vía, y durante al menos 2 semanas de duración para el tratamiento del dolor neuropático crónico o fibromialgia. Otras aplicaciones de la CBZ señalan que alivia el dolor a corto plazo, aunque los resportes están mal definidos, la información esta

incompleta, o el número de individuos bajo estudio es bajo. Además se han reportado acontecimientos adversos graves como la muerte de 4 pacientes que consumían drogas. Sin embargo, se concluyó que la CBZ es probablemente eficaz en algunas personas para contrarrestar el dolor neuropático crónico. Resultando necesario actuar con cautela en la interpretación y comparación con otros estudios. Actualmente, su uso está en boga, pues se le está estudiando como antidepresivo, antimaniaco, profiláctico e incluso trastorno unipolar y bipolar (Alrashood, 2016).

2. Epilepsia

La palabra epilepsia se deriva de un verbo irregular Eπιλαμβανειν (epilamvanein) “ser sobrecogido brutalmente”. Esta terminología derivada del pasado, noción que representa todas las enfermedades con ataques causados por Dios o espíritus malignos, usualmente como castigo. Los ataques son el ejemplo más vivido de posesión por el demonio, la epilepsia fue considerada “la enfermedad sagrada”, en el siglo V A.C. (Hipócrates).

La epilepsia de origen, no es una enfermedad específica, o un síndrome simple, sino una amplia categoría de síntomas complejos originados de numerosos desordenes en las funciones del cerebro que pueden ser seguidos por una variedad de procesos patológicos. Los términos, *trastornos convulsivos*, *trastornos de ataque* y *ataques cerebrales* son sinónimos de epilepsia; todos se refieren a episodios paroximales recurrentes de disfunción cerebral manifestada por alteraciones estereotipadas en el comportamiento (McNamara y Shin, 1994). Actualmente un gran número de fenómenos clínicos son reconocidos como crisis epilépticas, como las crisis mioclónicas y atónicas las cuales son poco conocidas y pueden reflejar mecanismos neuronales que son diferentes a los procesos patofisiológicos tradicionalmente considerados “epilépticos”. Una variedad de condiciones o *epilepsias* han sido clasificadas y definidas no solamente por el tipo de crisis manifestada sino también por otras características clínicas asociadas. Los *Síndromes epilépticos* específicos han sido identificados por sus tipos de crisis características, patrones de crisis recurrentes, edad en la que se iniciaron los ataques, signos neurológicos asociados, registros electroencefalográficos (EEG), presencia o ausencia de ocurrencia familiar y pronósticos. Epilepsia y síndromes

epilépticos son ampliamente divididos en desordenes *idiopáticos* y *sintomáticos*. La epilepsia *idiopática* es generalmente benigna en el sentido que no es asociada con lesiones cerebrales, anormalidades neurológicas y daño mental y tiende a ser autolimitada o responde con facilidad a fármacos antiepilépticos. En la epilepsia *sintomática* las crisis son la consecuencia de una lesión identificable u otra etiología específica. Cuando la epilepsia es sintomática pero comúnmente de etiología específica desconocida, se determina *criptogénica* (Engel, 1991).

La epilepsia es un grupo de condiciones neurológicas, la característica fundamental usualmente son crisis epilépticas no provocados. Las crisis epilépticas en turno, representan las manifestaciones clínicas que resultan de excesivas, sincrónicas y anormales descargas de patrones de neuronas que son localizadas predominantemente en el córtex cerebral (corteza cerebral). Tal actividad paroximal anormal es usualmente intermitente y periódica. Las crisis epilépticas reflejan la hiperexcitabilidad de neuronas o circuitos neuronales en una región separada o difusa por todo el cerebro, principalmente para crisis generalizadas y parciales (Niedermeyer, 1987).

2.1. Consideraciones fisiológicas

Las crisis por si mismas son complejas, y es con facilidad aparente de observación la diversa fenomenología de pacientes con epilepsia que son examinados. Las crisis sólo son el resultado de hiperexcitabilidad o inhibición de una mayor sobresimplificación. Existen dos elementos esenciales fisiológicos; cada uno representa el efecto final de muchos procesos complejos interaccionando.

1. Es una anomalía de excitabilidad celular, la cual puede ser llamada “desregulación neuronal” originada de mecanismos que afectan la despolarización y polarización de la membrana.
2. Es un “defecto de red” el cual deriva de mecanismos básicos del desarrollo de integración neuronal aberrante, sincronización anormal de población neuronal, y propagación de las descargas epilépticas dentro del camino neuronal.

Parte de la diversidad que caracteriza la expresión clínica de las crisis derivadas del hecho que diferentes áreas del cerebro son responsables para diferentes aspectos de

la fenomenología epiléptica (Dichter, 1994). Generalmente, estas diferentes regiones son espacialmente próximas, aunque son raramente congruentes.

La lesión epileptogénica es el sustrato patológico de la epilepsia; hoy puede usualmente ser identificado por métodos como la resonancia magnética, Tomografía computarizada etc., aunque el EEG es necesario para demostrar la epileptogénesis de la lesión. La zona sintomatogénica es la porción del cerebro responsable para producir el primer síntoma ictal clínico, mientras que la zona carente de funcionalidad es el área cortical o áreas de exhibición focal de disfunción no epilépticas. Finalmente la zona epileptogénica es el área total del cerebro que es necesaria para generar crisis y esta zona puede ser eliminada para poder anular las crisis (Schwartzkroin, 1993).

2.2. Epilepsia y su relación con carbamazepina

En estudios realizados en animales y humanos, se ha demostrado que la CBZ tiene acción sobre los canales iónicos de sodio activados por voltaje, incrementando la frecuencia de las descargas de las neuronas noradrenérgicas en el Locus Coeruleus de ratas (Alrashood, 2016). La carbamazepina estabiliza la hiperexcitación de las membranas neuronales, inhibiendo las descargas neuronales repetitivas y reduciendo la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Es posible que el bloqueo de los canales iónicos de sodio activados por voltaje sea el principal mecanismo de acción (Okada *et al.*, 1997). Existen dos vías principales que permiten suponer que la CBZ puede disminuir una crisis epiléptica; la reducción de la descarga excesiva de neuronas alteradas patológicamente y la limitación de la excitación para la prevención de la detonación o interrupción del grupo de neuronas normales. En síntesis, se ha demostrado y es ampliamente aceptado que la carbamazepina es eficaz en el control de las crisis epilépticas, pero desafortunadamente hay poca información dispersa que señala si la carbamazepina puede ayudar en los trastornos del sueño producido por esta crisis en humanos o modelos animales incluidos la rata y el perro (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2014).

3.- Sueño

El sueño es una actividad fisiológica necesaria para la homeostasis de los seres vivos, sin embargo es considerado altamente susceptible a sufrir alteraciones por diversos

factores externos y como consecuencia modificar la fisiología del organismo. De manera normal, el embarazo provoca cambios en los patrones del sueño que persisten y predisponen a la madre a sufrir alteraciones anormales, así como modificar la actividad fetal y el sueño neonatal.

La importancia del estudio del sueño y su relación con muchas otras funciones del organismo radica en su actividad bioquímica y en la información que nos ofrece. Laguno *et al.* (2015), realizaron estudios en el ser humano, indicando que el sueño es una parte integral y básica del ciclo “actividad-reposo”, la cual resulta ser necesaria para la homeostasis, independientemente de la etapa de desarrollo y que se encuentra presente en todas las formas de vida. Este fenómeno se caracteriza por una posición reclinada, ojos cerrados, disminución del movimiento y disminución de la capacidad de respuesta al ambiente interno y externo (Markov y Goldman, 2006). Aunque el sueño es un fenómeno del SNC, se puede considerar altamente susceptible a alteraciones debido a factores estresantes que se originan fuera del SNC (Rose *et al.*, 2001). Por lo tanto, el buen dormir resulta de importancia en la homeostasis del organismo.

El sueño no es un proceso único, es decir, sigue un patrón determinado denominado hipnograma. En el humano está constituido por 2 fases del dormir. El sueño sin Movimientos Oculares (NMOR), constituido por tres estadios y una fase de sueño paradójico o sueño de Movimientos Oculares Rápidos (sMOR), procesos naturales y fisiológicamente importantes e indispensables para la reparación a nivel físico y mental. Su estudio y cuantificación son llevados a cabo mediante técnicas electrofisiológicas, fisiológicas y de índices conductuales (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2009).

3.1 Caracterización de los patrones de sueño

El EEG, se define como la actividad eléctrica de un tipo alterno registrado desde la superficie del cuero cabelludo después de ser recogido por electrodos metálicos y medios conductores. Es un testimonio de función o disfunción integrada de materia blanca y gris, y permanece como una medición importante de la integridad del SNC, que ha permitido el establecimiento de diferentes estados electrofisiológicos y conductuales (Teplan, 2002). Baghdoyan y Lydic, (2002) señalaron que el EEG está “desincronizado” durante la vigilia y el sueño MOR (en contraste con la sincronización durante el sueño NMOR), dejando evidencia de que durante los estados excitados del

cerebro (vigilia y SMOR) hay activación de la formación reticular mesencefálica facilita y actividad oscilatoria en la banda de frecuencias gamma (<30Hz), además de mejora en la sincronización de las respuestas corticales, las cuales juegan un papel importante en el procesamiento de señales sensoriales.

3.2. Fases de sueño

Si existe alguna característica que define verdaderamente al sueño, es su falta de uniformidad. A lo largo de la noche, se suceden numerosos cambios cíclicos en la actividad eléctrica cerebral y en otros parámetros fisiológicos y de comportamiento, que han servido como criterio para dividir al proceso del sueño en diversas fases (Pascual, 2009).

Cuando un sujeto se dispone a dormir, la actividad eléctrica de su cerebro cambia al pasar del estado de vigilia al de sueño, dicho cambio no es constante para toda la noche, sino que a lo largo de ella se modifica varias veces. Los cambios observados son tan claros que han permitido clasificar varias fases de sueño (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2009).

A la técnica de registro continuo y simultáneo de las variables fisiológicas que definen las etapas del sueño y la vigilia se denomina polisomnografía. Los tres parámetros básicos de registro son la actividad cerebral, registrada a través de EEG, tono muscular, registrado a través de electromiograma (EMG) y los movimientos oculares, a través de electrooculograma (EOG) (Markov y Goldman, 2006). El electrocardiograma (EKG), el registro de flujo aéreo respiratorio y registro de movimientos de los miembros inferiores son otras variables, a menudo incluidas en el registro polisomnográfico (RPSG).

Tradicionalmente, el ciclo sueño-vigilia en el adulto es determinado por distintos patrones de EEG conocidos como "las fases de vigilia y sueño", las cuales se correlacionan bien con alguna de las características fisiológicas, bioquímicas y conductuales observadas durante estos procesos. Esas fases son vigilia (V), sueño NMOR y sueño MOR (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2005).

3.2.1. Vigilia

El ritmo beta es característico del estado de vigilia activa; se presenta cuando el sujeto realiza alguna operación mental, o se le aplica algún estímulo sensorial, cuando abre los ojos, o al dirigir su atención visual hacia algún objeto. La vigilia relajada se caracteriza por ritmo alfa de bajo voltaje, que consiste en ondas sinusoidales rítmicas de 9 a 10 Hz registradas sobre la región occipital de la cabeza con ojos cerrados. La medición de frecuencia cardíaca y respiratoria, no suelen ser suficientes para reconocer las fases, de éste modo, el incremento en el tono muscular puede ayudar a identificar el estado de vigilia del sujeto (Figura 2) (Zeng *et al.*, 2012).

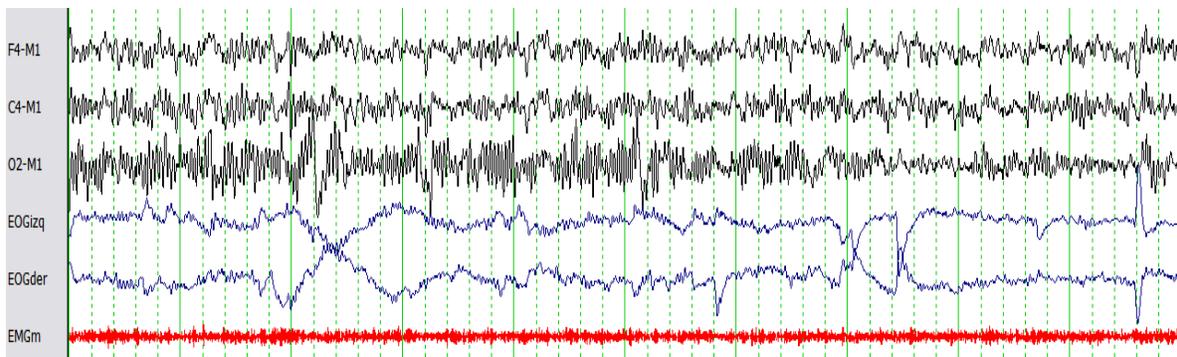


Figura 2. Características de las ondas durante la vigilia. Las letras F-4-M1, C-4 MI y O2-MI, son electrodos en el cuero cabelludo, para leer el EEG, que da información sobre si se está dormido o despierto, y sobre la fase de sueño en la que se encuentra. Los electrodos oculares, ojo izquierdo (EOGizq) y ojo derecho (EOGder) miden los movimientos oculares y el EMGm mide la actividad muscular o tono muscular.

3.2.2. Sueño NMOR

3.2.2.1 Fase 1

También llamada de somnolencia, aumenta la frecuencia y regularidad de la actividad theta (4-7 HZ) en el hipocampo. Se presentan alternadas las ondas beta (15-20 HZ) que representan la actividad cortical rápida. Esta fase corresponde a la transición sueño-vigilia, aún cuando se mantiene cierto contacto con la realidad. La fase 1 aparece fundamentalmente durante la transición de la vigilia al sueño, o después de movimientos corporales durante el sueño. Durante el sueño normal, la fase 1 tiende a

ser relativamente corta, dentro de un rango de 1 a 7 minutos. La fase 1 de sueño normalmente ocupa de 4-5% del tiempo total de sueño (Figura 3) (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2016).

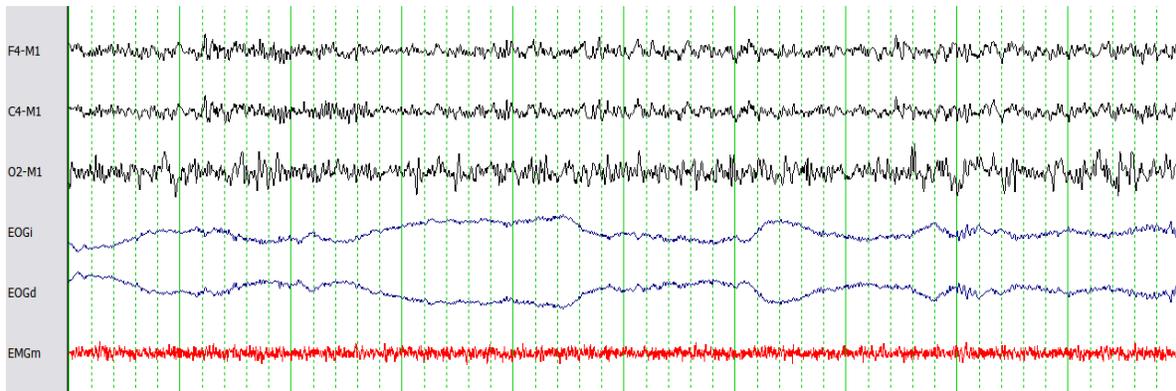


Figura 3. Características de las ondas durante la fase 1 del sueño. Las letras F-4-M1, C-4 MI y O2-MI, son electrodos en el cuero cabelludo, para leer el EEG, que muestra las ondas alfa y beta, características en esta fase de sueño. Los electrodos oculares, ojo izquierdo (EOGizq) y ojo derecho (EOGder) presentan los movimientos musculares y el EMGm muestra el tono muscular que se encuentra activo.

3.2.2.2 Fase 2

Posterior a la fase 1, se acentúa la expresión de la actividad talámica; además aparecen husos de sueño (12-14 HZ). En esta etapa también aparecen, principalmente en el vértex los denominados complejos K (Onda negativa de alto voltaje seguida de un componente positivo). Así, esta fase se define por la presencia de husos del sueño o complejos K y por la ausencia de suficientes ondas lentas difásicas, de gran amplitud (0.5 segundos aproximadamente) que define la presencia de fase 3. No se presentan movimientos oculares rápidos. Usualmente ocupa de 45-55% del tiempo total de sueño (Figura 4) (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2016).

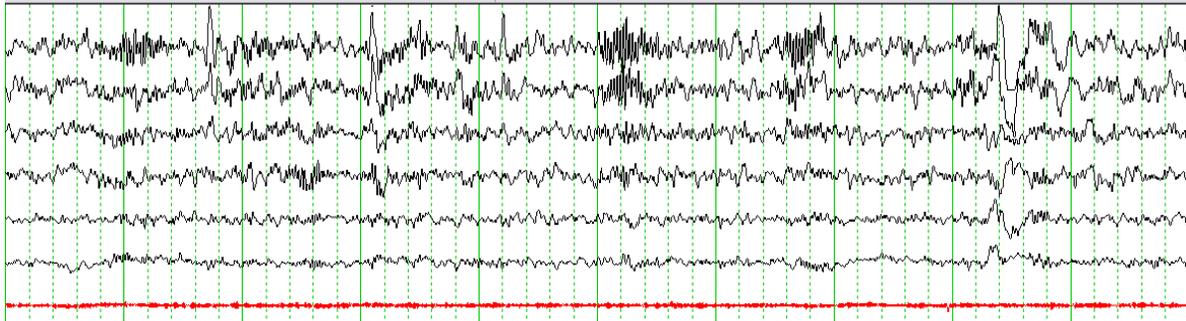


Figura 4. Características de las ondas durante las fase 2 del sueño. Las letras F-4-M1, C-4 MI y O2-MI, son electrodos en el cuero cabelludo, para leer el EEG, nótese la presencia de usos de sueño en la corteza cerebral. Los electrodos oculares, ojo izquierdo (EOGizq) y ojo derecho (EOGder) muestran ausencia de movimientos oculares mientras que el EMGm detecta que el tono muscular se mantiene activo.

3.2.2.3 Fase 3

Llamada Sueño de Ondas Lentas (SOL), sueño delta o sueño sincronizado. Se caracteriza primariamente por la aparición de grandes ondas lentas delta (0.5-3HZ y de 70 a 90 μ v). La actividad delta principalmente se presenta en la primera parte de la noche (cuando es mayor la necesidad de dormir), y junto con su amplitud disminuye a lo largo de la noche (Figura 5), constituye del 20-65% del total de sueño. En esta fase, el tono muscular está disminuido en relación con las fases anteriores. En general, durante la fase NMOR se producen disminuciones en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el volumen minuto respiratorio, el tono muscular esquelético y el flujo sanguíneo cerebral (Krahn *et al.*, 2010).

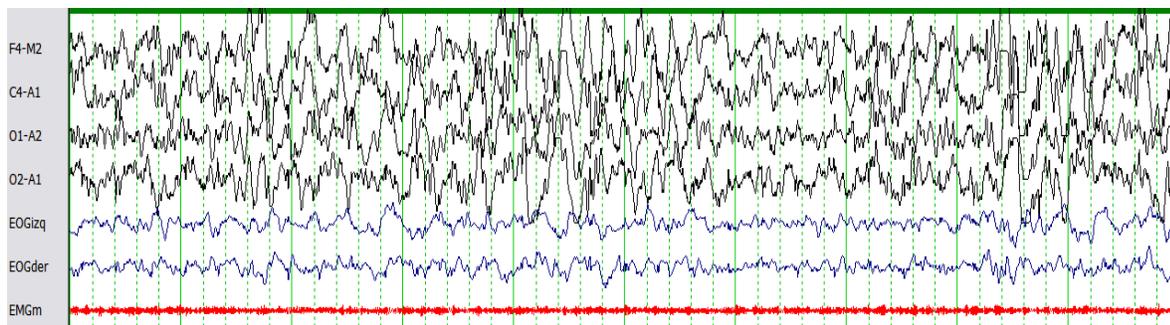


Figura 5. Características de las ondas durante la fase 3 del sueño. Las letras F-4-M1, C-4 MI y O2-MI, son electrodos en el cuero cabelludo, para leer el EEG, nótese las ondas delta u ondas lentas en la corteza cerebral. Los electrodos oculares, ojo

izquierdo (EOGizq) y ojo derecho (EOGder) muestran poca actividad y el EMGm detecta que la actividad muscular está presente.

3.2.3. Sueño MOR (sMOR)

El sMOR se compone de componentes tanto tónicos (que ocurren a lo largo de todo el ciclo MOR) como fásicos (que ocurren intermitentemente durante el ciclo MOR). Cada uno de estos elementos es generado, modulado y ejecutado por diferentes grupos neuronales ubicados en múltiples niveles, desde la corteza cerebral a la médula espinal (Lydic y Baghdoyan, 1998).

El sMOR se caracteriza por activación cortical, se observa actividad de baja amplitud y frecuencia mixta, con ráfagas de onda que semejan a las ondas theta solo que más agudas, por lo que se les ha denominado ondas dientes de sierra (6 Hz y amplitud de 40 a 100 mV) aparecen alrededor de la zona del vértex. En la EOG aparecen movimientos oculares rápidos en ráfagas, mientras en la EMG pérdida del tono muscular, sin embargo comúnmente se aprecian episodios de temblor con duración de 0.25 segundos. La actividad del músculo esquelética sólo persiste en el diafragma, los músculos extraoculares y los músculos del oído medio. El sMOR abarca del 20-25% del tiempo total de sueño (Figura 6) (Krahn *et al.*, 2010). Muchos fenómenos de sMOR son similares a la respuesta de alerta que se observa en la vigilia. Algunas regiones del tronco cerebral afectan la supresión motora en el sMOR (Lydic y Baghdoyan, 1998).

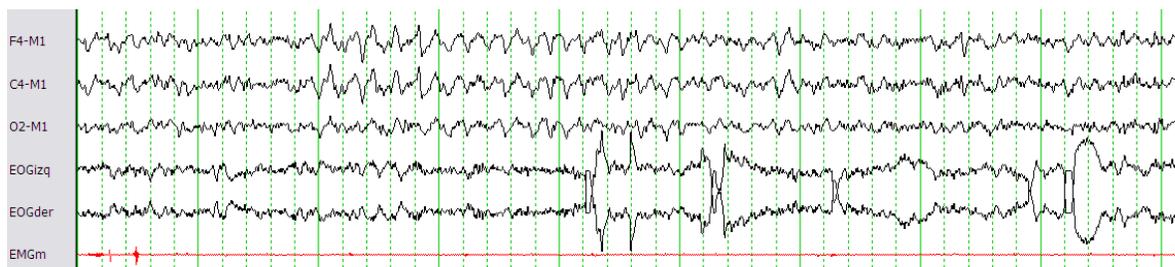


Figura 6. Características de las ondas durante la fase de sueño MOR. Las letras F-4-M1, C-4 MI y O2-MI, son electrodos en el cuero cabelludo, para leer el EEG, nótese las ondas en forma de sierra en la corteza cerebral. Los electrodos oculares, ojo izquierdo (EOGizq) y ojo derecho (EOGder) presentan ráfagas de movimientos oculares, mientras el EMGm detecta que el tono muscular está casi ausente.

3.3. Sueño y epilepsia

La importancia del estudio del sueño y su relación con muchas otras funciones del organismo radica en su actividad bioquímica y en la información que nos ofrece. En el humano, el sueño es una parte integral y básica del ciclo “actividad-reposo” presente además en todas las formas de vida. No es un proceso único, sigue un patrón determinado denominado hipnograma. En el humano está constituido por 3 fases de sueño más una fase de sMOR, procesos naturales y fisiológicamente importantes e indispensables para la reparación de tipo físico y mental. Su estudio y cuantificación son llevadas a cabo mediante técnicas electrofisiológicas, fisiológicas y de índices conductuales (Keenan, 1999). Las dos primeras fases del SOL se denominan sueño ligero; las dos segundas sueño profundo y juntas abarcan del 75 al 80 % del periodo total del sueño. De éstas, las fases de sueño profundo proporcionan una función reparadora de nivel físico debido a que, las constantes en las frecuencias respiratoria y cardiaca se tornan constantes y es en este momento cuando la función antagónica de los sistemas simpático y parasimpático se encuentran disminuidas existiendo por ende, relajación con pocos movimientos musculares y ausencia de movimiento ocular.

En el caso de sMOR, se presenta una desincronización en los ritmos cardiaco y respiratorio además de un incremento en la actividad endocrina. Se le atribuye una estimulación endógena sobre el cerebro con el fin de continuar con su desarrollo y programación genética principalmente en el feto y en el recién nacido humano etapas cuyo periodo de duración es el más prolongado. En la edad preescolar y escolar en los niños, al sMOR se le asocia con procesos de consolidación de la memoria, madurez cerebral y de continuidad de la estimulación endógena (Mirmiran y Van Someten, 1993).

Los estudios sobre la relación del sueño y la epilepsia, comprenden dos aspectos fundamentales que son: el efecto de las crisis convulsivas focales o generalizadas, sobre la organización del sueño y la incidencia de las crisis según las fases de éste. Los resultados descritos señalan que ambos tipos de crisis presentan un efecto deletéreo sobre las fases del sueño y principalmente sobre el sMOR (Calvo, 1992). Aunque el fenómeno epiléptico puede ocasionar modificaciones en el sueño, el sueño también puede ocasionar una fuerte influencia en el desencadenamiento de las crisis y en las anomalías interictales del registro EEG. Estos efectos han sido notorios en

epilepsias idiopáticas y generalizadas, en epilepsias parcial con o sin crisis secundarias e incluso en modelos animales (Gian Luigi Gigli *et al.*, 1997).

La relación entre las anomalías epileptiformes y las fases de sueño han sido tema de varios estudios. Patry *et al.* (1971), describieron espigas continuas y actividad de vigilia durante la fase SOL a las que denominaron “estatus subclínicos epilépticos inducido por el sueño en niños”, además establecieron criterios estrictos para el diagnóstico de ésta condición (Pierangelo *et al.*, 1999). Posteriormente, Tassinari introdujo el término “estatus eléctrico durante el sueño” y definió las alteraciones clínicas que acompañan a ese patrón EEG como memoria de corto tiempo y deterioro en el lenguaje, bajo IQ e hiperkinesia (Beghi y Perucca, 1995).

Terzano *et al.* (1999), Desarrollaron un análisis micro estructural de sueño basado en las alteraciones cíclicas consistente de dos fases A y B de donde reportan que en particular los EEG de las lesiones focales paroxísticas en las epilepsias temporales y fronto-temporales muestran cierta activación durante la fase A, en tanto las descargas en las epilepsias idiopáticas generalizadas se activan más intensamente durante la fase A e inician las espigas interictales. Mediante las técnicas de electroencefalografía (EEG) con monitoreo y video durante 24 horas en pacientes epilépticos, se ha llegado a considerar común el incremento entre la relación de crisis epilépticas y las alteraciones en las fases de sueño. La privación en alguna de las fases puede exacerbar las crisis e inclusive un periodo corto o la pobre calidad de sueño en estos pacientes puede llegar a ser un factor enmascarante aunque parcialmente de tipo reversible mediante tratamiento farmacológico, aunque desafortunadamente la relación entre sueño y epilepsia también está afectada por el tratamiento farmacológico ya que los antiepilépticos controlan las crisis pero modifican la estructura del sueño (Sammaritano y Sherwin, 2000).

3.4 La importancia del buen dormir

Aunque existen estructuras cerebrales cuya estimulación favorece más a uno u otro estado (sueño o vigilia), no existe propiamente un centro del sueño o la vigilia, además, si consideramos la actividad de neuronas individuales encontramos que la mayoría se mantienen activas tanto al dormir como al velar y lo que se altera ante todo es su pauta de actividad de descarga (Pascual, 2009). Durante el sueño se llevan a cabo cambios

en el resto del organismo, además de los observados en la actividad eléctrica cerebral. En el caso del sueño NMOR se ha denominado a la fase 1 y 2 como sueño ligero; la 3 como sueño profundo (SOL) y juntas abarcan del 75 al 80% del periodo total del sueño. De éstas, las fases de sueño profundo proporcionan una función reparadora a nivel físico debido a que las funciones reguladas por el sistema nervioso periférico, como las frecuencias respiratoria y cardiaca se tornan constantes y sincronizadas, es en este momento cuando se lleva a cabo la liberación de ciertas hormonas debido a la función antagonista de los sistemas simpático y parasimpático que se encuentran disminuidas existiendo por ende relajación, con pocos movimientos musculares además de ausencia de movimientos oculares (Alfaro-Rodríguez y González Piña, 2005).

En el caso de sMOR, se da una activación de los procesos corporales. Al iniciarse un episodio de sMOR, la respiración se hace irregular, el pulso y la presión sanguínea exhiben fluctuaciones breves. En el sMOR, estudios en el hombre y en animales concuerdan con la existencia de un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral. Se presenta una desincronización en los ritmos cardiaco y respiratorio además de un incremento en la actividad endocrina. Se le atribuye una estimulación endógena sobre el cerebro con el fin de continuar con su desarrollo y programación genética principalmente en el feto y en el humano recién nacido, etapas cuyo periodo de duración es el más prolongado. En la edad preescolar y escolar en los niños, al sMOR se le asocia con procesos de consolidación de la memoria, aprendizaje, madurez cerebral y de continuidad de la estimulación endógena (Pascual, 2009; Beebe y Lee, 2007).

La duración del sueño insuficiente y la mala calidad del sueño se consideran endémicas en la sociedad moderna. Los hallazgos de estudios experimentales y epidemiológicos indican que la pérdida parcial crónica de sueño está asociada con un aumento de los riesgos de obesidad y una gran cantidad de trastornos relacionados con la obesidad, incluyendo tolerancia a la glucosa, hipertensión, síndrome metabólico o cardiopatía coronaria (Qui *et al.*, 2010), así mismo se asocia con mayor riesgo la depresión (Krishnan y Collop, 2006; Hobson *et al.*, 1975), mientras que la corta duración del sueño es asociada con una mayor incidencia de la diabetes (Van Cauter, 1990; Seron-Ferre *et al.*, 1993), obesidad (Spiegel *et al.*, 1994; Eriksson *et al.*, 1989), así como el aumento de mortalidad por todas las causas anteriores. De todas las enfermedades que resultan

asociadas a la falta de sueño, la enfermedad cardiovascular es de especial importancia en varias complicaciones durante el embarazo, como la preeclampsia, con restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y nacimiento (Okun *et al.*, 2009).

Sanford *et al.* (2001), mencionan que aunque existe una evidencia mínima de los beneficios del buen dormir, así como de las interferencias de un mal sueño en el organismo. Se pueden relacionar las enfermedades y mencionadas anteriormente en humanos, con las alteraciones que presentan las ratas crónicamente privadas al sueño, que incluyen hipermetabolismo e incapacidad para termorregular adecuadamente, y susceptibilidad a infecciones oportunistas.

La alternancia vigilia-sueño es un ciclo endógeno, sigue un ritmo circadiano que es controlado principalmente por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Reloj biológico interno), esta estructura promueve la vigilia influyendo en la actividad neuronal en el tallo cerebral (Lee *et al.*, 2004). Lo que nos lleva a que el sueño es controlado por dos factores: el circadiano y el homeostático. En el adulto el promedio de sueño es de aproximadamente 8 horas por 16 de vigilia, aunque tal relación puede verse afectada por el grado de luminosidad ambiental, ciertos aspectos socioeconómicos y culturales y determinadas características individuales de tipo genético o constitucional (Regal *et al.*, 2009).

4. Los trastornos del sueño y su relación con la epilepsia

Parece lógico pensar que los pacientes con crisis nocturnas son los que sufren un impacto negativo en la arquitectura de su sueño como consecuencia de ellas, pero hay datos que avalan la idea de que también las crisis diurnas tienen un impacto negativo en la organización del sueño nocturno (Benetó Pascual *et al.*, 2007).

Las alteraciones son más prevalentes en epilepsias generalizadas que en parciales, son más frecuentes en pacientes con mayor número de crisis o refractarias al tratamiento y se constatan en pacientes humanos de todas las edades. Balde-Moulinier, (1986) señaló que dichas alteraciones son más severas en epilepsias difusas con afectación neurológica. En general, el impacto del síndrome epiléptico y de las crisis en el sueño se producen por 3 vías: elementos fásicos del sueño sMOR (husos y complejos K), equilibrio y distribución porcentual de las distintas fases, y sincronización del ritmo sueño-vigilia.

a) *Elementos fásicos*: hay una reducción de la presencia de husos y complejos K, que sería simétrica en las epilepsias generalizadas y estaría limitada al hemisferio cerebral en el que se originan las crisis en las epilepsias parciales. Sin embargo, se han publicado observaciones opuestas que señalan un incremento de husos y complejos K en el hemisferio donde se producen las crisis (Clemens y Menes, 2000). Se ha referido también una relación entre la disminución de los husos y los complejos K y la frecuencia de crisis generalizadas tónico-clónicas, que sugiere la implicación de los circuitos tálamo-corticales en la epileptogénesis de las epilepsias idiopáticas (Provini *et al.*, 1999).

b) *Equilibrio y la distribución porcentual de las fases*: se han reseñado datos que expresan una disminución de la cantidad de sueño, con aumento de la latencia de inicio y del número de despertares, una inestabilidad con incremento del número de cambios de fase y un predominio de fases de sueño superficial. Un fenómeno muy relevante es la reducción del sMOR de hasta un 50% en pacientes con epilepsias primarias generalizadas, y de hasta un 41% en pacientes con epilepsias con crisis parciales secundariamente generalizadas (Serman *et al.*, 1982). Estas alteraciones son muy acusadas en casos de encefalopatías severas, como el síndrome de West o el Lennox-Gastaut, donde a veces es difícil evaluar las características bioeléctricas propias del sueño.

c) *Crisis parciales*: no se encuentra diferencias en los porcentajes de las fases entre epilepsias del lóbulo frontal y del temporal, aunque en estas últimas hay un incremento de la vigilia intrasueño (Crespel *et al.*, 1998). En cuanto al sMOR, en las epilepsias del lóbulo temporal se ha descrito una reducción importante de éste, que es más intensa en las noches que se producen crisis: la cantidad del sMOR desciende hasta un 12 y un 7%, respectivamente (Bazil *et al.*, 2000). Se ha observado una reducción del sMOR durante varias noches tras un episodio de estatus parcial en un paciente.

Dada la implicación del sMOR en los procesos de aprendizaje y memoria, su reducción puede desempeñar un papel importante en las dificultades cognitivas que pueden presentar los pacientes epilépticos. Asimismo, su reducción puede influir en la alteración de los ritmos circadianos de la temperatura, melatonina y sueño. En este tenor, resulta sencillo suponer sobre la influencia negativa de un desequilibrio de la arquitectura del sueño en el control óptimo de las crisis, incluso el posible beneficio de

la melatonina como sincronizador del ritmo sueño-vigilia, y se puede especular con la implicación del sueño MOR en las funciones cognitivas, pero se requiere mucha más información y es todavía un reto dar un significado clínico práctico a todas estas observaciones descritas (Benetó-Pascual *et al.*, 2007).

Actualmente existen dos problemáticas de alta frecuencia en pacientes con epilepsia, destacando los trastornos del sueño y somnolencia diurna excesiva (Legros y Bazil, 2003). Los síntomas pueden ser explicados por la amplia relación entre la organización nictemeral del ciclo sueño-vigilia y la incidencia de crisis epilépticas (Bazil *et al.*, 2000; McNamara y SHin, 1994). En los seres humanos y algunos animales, los patrones de sueño pueden verse perturbados por ataques epilépticos, un efecto que depende de la magnitud de los ataques (Malow *et al.*, 1998). El sueño puede tener una fuerte influencia sobre ambas, activación de convulsiones y alteraciones en el electroencefalograma interictal (Bazil *et al.*, 2000) por ejemplo, se ha demostrado que los patrones de sueño responden de manera diferente a los distintos tipos de crisis (Roberts, 1998).

4.1 Síndromes epilépticos relacionados con el sueño

Las epilepsias puras del sueño son infrecuentes, pero hay determinados síndromes epilépticos cuyas anomalías paroxísticas ocurren predominantemente durante el sueño y son claramente influidas por éste. Fundamentalmente, se trata de epilepsias parciales, tanto idiopáticas como sintomáticas o criptogénicas, y de epilepsias indeterminadas en cuanto a su carácter parcial o generalizado (Benetó-Pascual *et al.*, 2007).

4.1.1. Epilepsias parciales idiopáticas

Su síndrome más característico es la epilepsia parcial benigna de la infancia, Es el síndrome epiléptico más frecuente de la infancia y puede considerarse una epilepsia ligada al sueño ya que el 75% de los casos presentan crisis nocturnas y ocurren durante el sueño sMOR, sobre todo en el primer ciclo de la noche (Lerman y Kivity, 1981).

El electroencefalograma (EEG) de vigilia a menudo es normal y los estudios del sueño muestran anomalías paroxísticas intercríticas en forma de puntas bifásicas seguidas de

ondas lentas localizadas uni o bilateralmente en la región temporal media y central durante las fases I y II sMOR. En fase III SOL, esta actividad de puntas tiende a ser multifocal o generalizada, y en algunos casos, puede confundirse con trazados de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.

4.1.2. Epilepsias parciales sintomáticas y criptogénicas esporádicas

Algunas de las formas de epilepsia del lóbulo frontal sintomáticas y criptogénicas esporádicas son nocturnas y se manifiestan por 3 tipos de ataques: breves, súbitos y recurrentes de conducta motriz paroxística, episodios de distonía paroxística nocturna y ataques motores con caracteres complejos distónico-discinéticos. La mayoría de las formas de esta epilepsia tienen crisis diurnas y nocturnas. La epilepsia nocturna del lóbulo temporal es poco frecuente y se presenta de forma esporádica o familiar. En esta última las crisis nocturnas no son frecuentes y suelen generalizarse secundariamente (Gambardella *et al.*, 2000).

La epilepsia que se origina en la región del lóbulo temporal del cerebro es considerado como crisis epilépticas nocturnas, pues se piensa es facilitada por el sueño (Halász, 2013). En este sentido, la relación existente entre la epilepsia y los acontecimientos del sueño ha sido estudiada en pacientes que han mostrado convulsiones generalizadas o focales y en modelos animales de epilepsia del lóbulo temporal (Lothman y Collins, 1981). En contraste, Ng y Bianchi (2014), realizaron un estudio retrospectivo en el que se comparó la alteración en la arquitectura del sueño entre los pacientes con epilepsia, pacientes con insomnio con la polisomnografía, y pacientes con apnea obstructiva del sueño, sugiriendo que el sueño se produce de manera similar en pacientes con epilepsia respecto a los pacientes sin epilepsia con insomnio. A pesar de los diversos estudios sobre las crisis epilépticas y el sueño, hay pocos informes sobre la posible influencia ejercida de estas crisis respecto a la organización del sueño. En el modelo de epilepsia del lóbulo temporal aquí utilizado, fue mostrada una considerable desorganización del ciclo sueño-vigilia, con el SOL y el SMOR.

4.2 Neurotransmisores y su relación con el sueño

Diversos estudios indican que la serotonina (5-HT) se involucra en la regulación de funciones como la memoria, aprendizaje, sueño y dolor (Bardin, 2011), datos neurofisiológicos, han demostrado que las neuronas en el núcleo dorsal del rafe (DRN) se activan durante la vigilia y disminuyen su actividad durante el sueño, alcanzando niveles mínimos durante el sMOR (Derry y Duncan, 2013). Las DRN han sido relacionadas con el establecimiento del SOL (Cespuglio *et al.*, 1990).

El sMOR depende de la actividad serotoninérgica presente durante la vigilia y promueve la formación de péptidos hipotalámicos donde los mecanismos del sMOR están integrados. Los medicamentos antiepilépticos pueden ser identificados en varios modelos experimentales y su capacidad de abolir las crisis epilépticas puede ser probada. Estos modelos han proporcionado herramientas para dilucidar el mecanismo de acción de distintos fármacos sobre la regulación de la epileptogenesis (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2016).

Debido a la estructura similar entre el glutamato (Glu) y el AK, se considera a este último, como una poderosa sustancia neurotóxica y neuroexcitatoria que actúa en el sistema nervioso central de los mamíferos (Sperk, 1994), la principal cualidad que hace al AK pertinentes para la investigación de la epilepsia, es que induce un síndrome caracterizado por el estado epiléptico límbico con el consiguiente daño neuronal, similar a la que se presenta en seres humanos con epilepsia del lóbulo temporal (Pollard *et al.*, 1993). Por lo tanto, su administración induce un modelo similar a este tipo de epilepsia (Nadler, 1981). La administración de AK vía sistémica o localmente y directamente en el cerebro, permite señalar que los cambios neuropatológicos son iguales en ambos casos (Zimmermann, 1983). Dado que la actividad eléctrica del cerebro es muy sensible a la ingesta de medicamentos, el propósito de este estudio es determinar la eficacia con que la CBZ disminuye los patrones epileptiformes producidos por la administración de AK, y al mismo tiempo, aumenta el umbral necesario para la crisis convulsiva. Debido al hecho de que clínicamente la CBZ es uno de los fármacos más utilizados para contrarrestar los ataques epilépticos, es importante evaluar el efecto farmacológico y la actividad eléctrica de la CBZ en el cerebro, principalmente sobre el patrón de sueño-vigilia sueño. Además, es relevante para evaluar la neuromorfología y alteraciones

producidas por el estado epiléptico inducido por AK como un modelo válido de epilepsia del lóbulo temporal y la administración previa de CBZ.

JUSTIFICACIÓN

Los problemas de epilepsia en el ámbito de las pequeñas especies, específicamente en el área de perros, tiene una incidencia alta en perros de talla toy. Y una de las problemáticas en esos pacientes consiste en que después de un episodio de estos, el paciente veterinario tiende a presentar sueño, reduciendo así el contacto entre el perro y su propietario, afectando no solo la calidad de vida del perro sino también afectando esta relación. En este sentido, se consideró necesario realizar investigaciones de ciencia básica, empleando modelos animales como la rata de laboratorio, a fin de inducir en ellas la presencia de ataques epilépticos con CBZ, el cual es uno de los fármacos más usados en todo el mundo, con la intención de evaluar el efecto del fármaco sobre los patrones de sueño y establecer la correlación farmacocinética y farmacodinámica. Si se logra determinar el efecto que tiene la CBZ sobre los patrones del sueño en modelos animales, estas investigaciones podrían traspolarse a la especie canina y mejorar los ciclos y patrones del sueño en los pacientes caninos susceptibles ataques epilépticos.

HIPÓTESIS

Existirá una correlación farmacocinética y farmacodinamia de la carbamazepina con respecto a los patrones del sueño.

OBJETIVOS

Determinar la correlación farmacocinética y farmacodinámica de la carbamazepina (CBZ) sobre los patrones del sueño en un modelo animal de epilepsia inducida con ácido kaínico.

Objetivos Específicos

- Validar el método de cuantificación de la CBZ.
- Determinar las curvas de calibración de la CBZ.
- Determinar el área bajo la curva de la CBZ en sangre de rata.

MATERIAL

- **Material Biológico**

30 Ratas wistar

- **Fármacos**

carbamazepina

Ketamina

Xilacina

ácido kaínico

Oxcarbazepina

Etanol

carboximetilcelulosa al 5%

Yodo

Lidocaína al 10%

Furazolidona

acetónitrilo-agua (30 : 70% v/v)

diclorometano

- **Material Para Bioterio**

Luz

Lámpara

Agua

Alimento en forma de Pellets

Cajas de policarbonato

Viruta de madera

Bebederos

Jabón neutro

- **Material Para El Muestreo**

Aparato de cirugía estereotáxica

Campo quirúrgico estéril

Bisturí del número 15

Tornillos quirúrgicos (3x5 mm)

Cemento acrílico

Electrodos bipolares de acero inoxidable

Acrílico dental

Nylon 2-0 no absorbible

Atomizador

Sonda gástrica

Cánula de polietileno (PE-10)

Jaula

Hielo

Cromatógrafo de líquidos Perkin-Elmer LC-250 con un detector electroquímico metrohm

Inyector 510 U6-K

Una columna de fase inversa; μ Bondapak C-18 de 3 cm de longitud y 3,9 mm de diámetro y 10 μ m

Vortex

Centrifuga

Tubo de ensaye

Nitrógeno a 45°C

- **Material Para Consulta**

Artículos Científicos

Internet

Base de Datos (PubMed, Medline, Redalib y Scopus)

Programa Microsoft Office Excel, Word

Programa Estadístico

MÉTODO

Número de Animales y Localización.

Se utilizaron 30 ratas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 250 y 280 gramos. Los animales fueron mantenidos bajo condiciones controladas de bioterio a una temperatura de 25 °C y humedad relativa de 40%, con ciclos luz-oscuridad 12/12. Su alimentación, fue a base de una dieta estándar y agua *ad libitum*. Además de ser tratados de acuerdo a la Guía para el cuidado y uso de animales de experimentación (Zimmermann, 1983) y conforme a la Norma Oficial Mexicana Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999).

Los animales fueron sometidos a un período de adaptación de 7 días en una cámara para el registro del EEG sonoamortiguada, lo anterior, para realizar el estudio polisomnográfico. Posteriormente, las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de ketamina (35 mg/kg) y Xilacina (3 mg/kg). El efecto de la anestesia fue confirmado mediante el grado de sensibilidad, el cual se llevó a cabo ejerciendo presión con una pinza en el último tercio de la cola de la rata. Posteriormente se lavó y afeitó el área que abarca desde el hueso frontal y hasta el hueso occipital del cráneo de la rata para posteriormente realizar una incisión (Imagen 1).



Imagen 1.- Rasurado y embrocado de la parte dorsal del cráneo en rata Wistar.

Cada uno de los roedores incluidos en el estudio, fueron colocados en un equipo de cirugía estereotáxica (Stoelting Corp., Wood Dale, IL) (Imagen 2).



Imagen 2.- Colocación de un roedor en el equipo de cirugía estereotáxica.

En el área de la incisión, fue aplicada una solución antiséptica de yodo y posteriormente se realizó una incisión con un bisturí del número 15 a fin de obtener un corte craneocaudal. Una incisión de aproximadamente 3,0 cm de longitud fue realizada sobre la piel a nivel del hueso frontal y occipital (imagen 3,4).

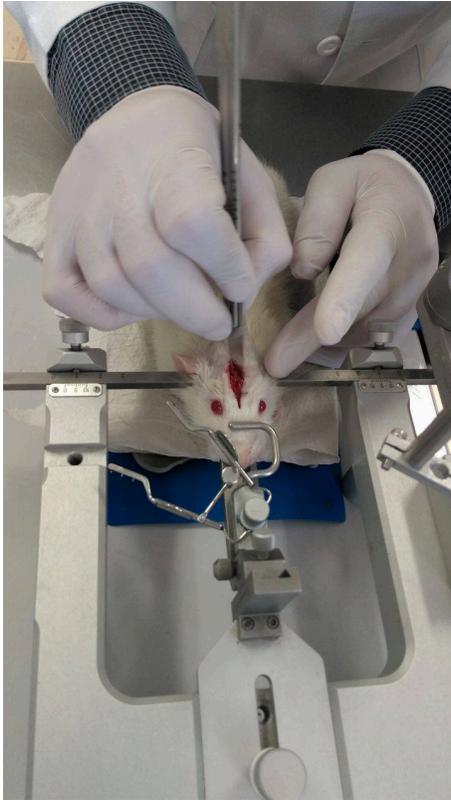


Imagen 3.- Incisión en la parte dorsal del cráneo para identificar la unión de suturas craneales denominada “Bregma”.



Imagen 4.- Identificación de la unión de suturas craneales denominada “Bregma”.

Una vez que el cráneo fue expuesto, una sutura fue colocada en el cráneo. Se colocó un implante con un electrodo bipolar de acero inoxidable sobre la corteza sensitivomotora para el registro electroencefalográfico (EEG) (Imagen 5). Un tornillo fue implantado en el servidor del cráneo como una fuente de referencia indiferente. Los electrodos fueron soldados a miniconectores y asegurados al cráneo con acrílico dental (Imagen 6). El procedimiento de implantación de los electrodos se realizó conforme a lo descrito previamente por Carvalho *et al.*, 2016 y Jhaveri *et al.*, 2008.



Imagen 5- Implantación de electrodos bipolares de acero inoxidable.



Imagen 6.- Electrodo soldado y asegurado al cráneo con acrílico dental.

Otros dos electrodos de acero inoxidable fueron colocados en los músculos del cuello para el registro del electromiograma (EMG). La incisión fue suturada con nylon 2-0 no absorbible, con una aguja (SC-26) (26 mm, 3/8 de punto de corte círculo inverso). Durante la incisión y sutura, se aplicó lidocaína al 10% (cada 100 g contiene 10 g de lidocaína base) con un atomizador (cada pulsación de la válvula libera 10 mg). Finalmente, se aplicó furazolidona con un atomizador durante 7 días (cada 100 g contiene 7,5 g furazolidona). Inmediatamente después de la recuperación postoperatoria de las ratas y hasta que se cumplieron 7 días, los animales fueron colocados

en la cámara sonoamortiguada para la realización del registro del EEG. Durante el tiempo de grabación, las ratas tuvieron acceso libre a alimento y agua y no hubo restricción de movimientos.

Diseño experimental.

Las ratas fueron asignadas en dos grupos: G1: AK (n=10), los animales incluidos en este grupo fueron sometidos a un registro control (EEG y EMG) durante 10 h (día 0) desde las 8:00 h y hasta las 18:00 h. El día 1 (experimental) se administró AK a razón de 10 mg/kg vía subcutánea (sc) de acuerdo a lo reportado por Sperk 1994, el desencadenamiento de la crisis epiléptica inicio 30 minutos después de la administración del fármaco, y el registro del EEG se realizó durante 10 h, a fin de evaluar el efecto de la AK. A partir del día 2 (recuperación) y hasta el día 5 se realizaron registros poligráficos durante 10 h (8:00-18:00 h), lo cual permitió observar la recuperación de las diferentes fases del ciclo sueño-vigilia. G2: CBZ AK (n=10), los animales fueron sometidos desde el día 0 a un registro control poligráfico durante 10 h desde las 8:00 h y hasta las 18:00 h. El día 1 (experimental), se les administro CBZ (20 mg/kg vía IP, disuelto en etanol y carboximetilcelulosa al 5%) a través de una sonda gástrica 30 minutos antes de la crisis epiléptica inducida por la administración de AK (10 mg/kg vía SC). Se realizó un registro del EEG durante 10 h (8:00-18:00 h) a fin de cuantificar la intensidad y duración de las crisis convulsivas. A partir del día 2 (recuperación) y hasta el día 5 considerado el fin del estudio, se llevaron a cabo 10 h de registros del EEG (8:00-18:00 h), para vigilar cualquier otro efecto de la crisis convulsiva.

Farmacocinética

Procedimiento

Un tercer grupo G3 (n=10), se usó para correlacionar las crisis epilépticas y la farmacocinética de la CBZ, bajo anestesia general con ketamina (35 mg/kg) y Xilacina (3 mg/kg), se realizó una cirugía en la cual se implantó una cánula de polietileno (PE-10) a nivel de la vena yugular, a fin de obtener las muestras de sangre y obtener los datos para determinar la farmacocinética de la CBZ. Justo después de la cirugía se

tomo una muestra basal, inmediatamente después, fue administrada la CBZ (25 mg/kg vía IP, disuelto en etanol y carboximetilcelulosa al 5%) y se tomaron muestras de 500 μ L a los 10, 20, 40 minutos y 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 horas.

Identificación de carbamazepina en plasma

La primera solución fue preparada disolviendo CBZ y Oxcarbazepina en metanol hasta tener una concentración de 1 mg/mL de esta solución desde la solución y hasta la dilución de la fase móvil.

Sistema cromatográfico: Se utilizó un cromatógrafo de líquidos, el cual consto de una bomba, un 510 U6-K inyector, una columna de fase inversa; μ Bondapak C-18 de 3 cm de longitud y 3,9 mm de diámetro y 10 μ m de tamaño de partículas, todos conectados a un detector ultravioleta de longitud de onda variable. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo-agua (30: 70% v/v) se bombea a una velocidad de flujo de 2 ml/min. El tiempo de retención de CBZ fue de 4,96 min, y para el estándar interno 3,47 min (Oxcarbazepina).

Método de extracción: Previo al análisis de cromatografía, cada una de las muestras de plasma fueron procesadas con una técnica de extracción que se basa en la diferencia de solubilidad de los componentes de una mezcla en un disolvente. Este proceso consistió en adicionar a cada muestra de 500 μ l de plasma sanguíneo, la cantidad de 100 μ l de CBZ con cada una de las concentraciones de la curva (0,5, 1, 2, 5 y 10 μ l/ml), 100 μ l de la oxcarbazepina en una concentración de 10 μ g/ml, y después 4 mL de diclorometano. Esta solución fue mezclada en un vortex a alta velocidad durante 2 min, posteriormente las muestras fueron centrifugadas durante 20 minutos a 3500 rpm. La capa acuosa fue aspirada y la fase orgánica fue transferida a un tubo de ensaye limpio y evaporará por sequedad usando un evaporador de nitrógeno a 45°C. La muestra fue reconstituida con 200 μ l de oxcarbazepina y tan solo 100 μ l fueron inyectados en el sistema cromatográfico. Todas las determinaciones se realizaron en un cuarto a temperatura ambiente, con una longitud de onda de 215 nm.

Análisis de datos de EEG

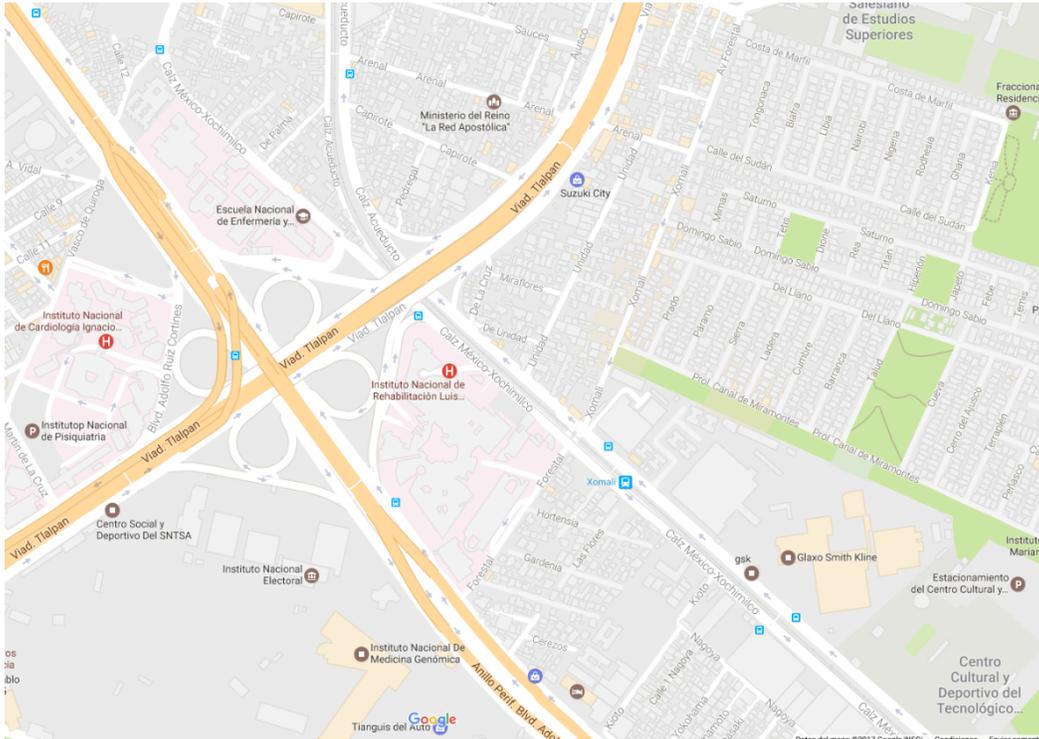
El análisis del sueño de cada una de las grabaciones poligráfica fue impreso y posteriormente analizado visualmente de acuerdo a las técnicas de (Alfaro y Gonzalez, 2005). A continuación, se explica brevemente la clasificación de los hallazgos: vigilia (V) que se caracteriza por la desincronización del EEG y la presencia de tono muscular (EMG) que se acentúa durante movimientos; el SOL que se caracteriza por la presencia de husos de sueño (ondas lentas con tensión superior a 75V) y disminución en el voltaje registrado en el EMG; y sMOR que se caracteriza por la desincronización del EEG y ausencia de voltaje registrada en el EMG.

Análisis estadístico

Los valores promedio (media±SEM) fueron comparadas mediante un análisis de varianza (ANOVA), posteriormente se realizaron las comparaciones entre los grupos mediante una prueba de Tukey, $p \leq 0,01$.

LÍMITE DE ESPACIO

El presente proyecto de investigación se realizó en el Instituto Nacional de Rehabilitación, ubicado en la Calzada México-Xochimilco 289, Arenal de Guadalupe, Guadalupe Tlalpan, 14389 Tlalpan, CDMX



LÍMITE DE TIEMPO

Cronograma de actividades

Actividades realizadas	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Capacitación						
• Capacitación y entrenamiento con el uso de distintos equipos	X	X				
Estereotaxis	X	X				
Cromatografía	X	X				
Ejecución de la fase experimental	X	X	X			
Monitoreo del análisis.			X	X		
Análisis Estadístico				X	X	
Elaboración de tesis					X	
Trámites en el departamento de evaluación profesional					X	
Obtención del título						X

RESULTADOS

Bajo condiciones controladas, se identificó que en los animales del G1 AK (10 mg/kg) presentaron las 3 fases del sueño (MOR, SOL, V). Durante el estado de vigilia los animales presentaron diferentes tipos de comportamiento: exploración, alimentación, ingesta de agua potable y acicalamiento. La actividad cerebral se caracterizó por patrones de ondas de alta frecuencia y patrones de baja tensión. EMG mostró actividad eléctrica originada en los músculos del cuello, estos músculos presentaron un incremento en el tono muscular.

Durante el sueño, la conducta observada fue la de un comportamiento pacífico. Las ratas permanecieron sin actividad durante el SOL; cerraron los ojos sin movimiento ocular, la actividad cerebral mostró patrones de ondas de baja frecuencia y patrones de alta tensión además de presentar tono muscular disminuido, no obstante, el EMG estuvo presente. De acuerdo con lo que se observó durante la V, el sMOR seguido del SOL y del EEG fue similar, no obstante, la actividad muscular permaneció ausente, con excepción de movimientos en las extremidades de las ratas de tipo mioclonías de forma esporádica.

Bajo condiciones de experimentación controlada, desde las 10 h de iniciado el registro, las ratas permanecieron en V 182.72 ± 27.8 min, SOL 412.41 ± 29 min y en sMOR 70.5 ± 8.3 min. El tiempo total en que los animales estuvieron durmiendo corresponde al 68 %, de los cuales el 9% fue de sMOR y el 59% sueño SOL. El sMOR sólo se presentó después del sueño SOL y nunca posterior a la V.

El AK induce de manera progresiva alteraciones motoras como son inclinación de la cabeza, masticación acompañada de temblor del cuerpo y cabeza (sacudidas como "perro mojado"). La próxima crisis generalizada apareció, esta conducta fue acompañada por una intensa salivación. Durante varias horas los animales presentaron descargas recurrentes hasta que estos disminuyeron al final del periodo de registro, los animales permanecieron en V durante todo el periodo de registro, lo cual ocasiono agotamiento físico en los animales. Ambos, el sMOR y SOL permanecieron totalmente ausentes (Figura 7). Para el día 2, se observó la recuperación de SOL, pues esta apareció (Figura 8) pero no fue, sino hasta el día 4 en que se volvió a registrar sus niveles normales, y al mismo tiempo V disminuyeron progresivamente (Figura 7).

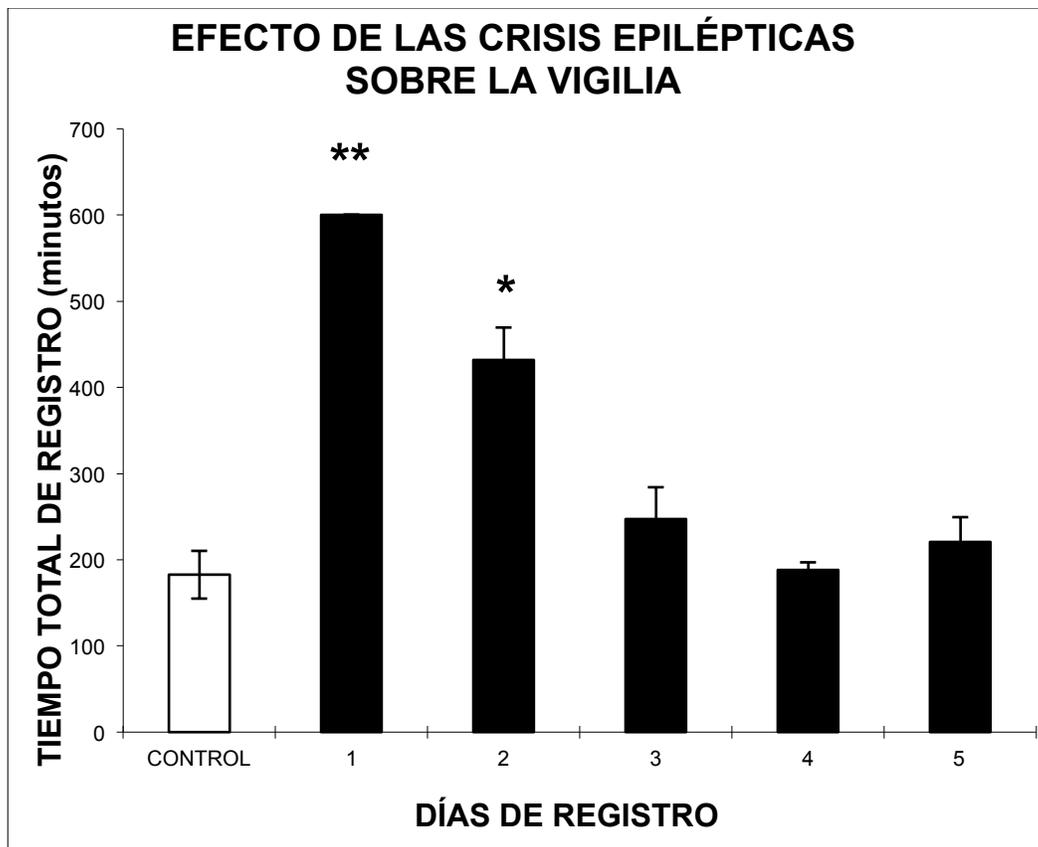


Figura 7. Actividad de las crisis epilépticas. Los animales fueron sometidos a un período de registro de 10 h. El día 1 de la administración del AK, los animales permanecieron en V durante el período total de registro (10 h). El tiempo gastado en V disminuyó desde el día 2 y hasta el día 5 ($n=10$, $EEM \pm \text{std}$ $*p < 0.01$, $**p < 0,001$).

El sMOR se mantuvo ausente desde el día 1 hasta el día 3 (Figura 8) mostrando una recuperación en el día 4 (Figura 9), pero no fue sino hasta el día 5 que llegó a sus niveles normales.

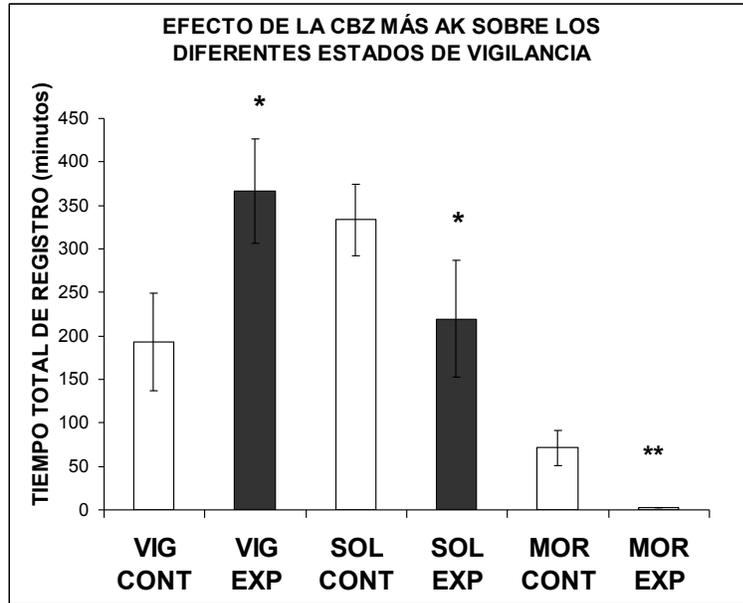


Figura 8. Se muestra el segundo día de registro. Fases del ciclo sueño-vigilia del grupo 2 (CBZ+AK). Las barras blancas representan los niveles del grupo control y barras negras niveles experimentales. En el grafico puede apreciarse la falta de sMOR. Vigilia (V), el sueño de onda lenta (SOL), sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). (n=10, EEM±std * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$).

El día 5 las tres fases del sueño alcanzado los niveles de control. Un hallazgo interesante es el hecho de que el sMOR no exhibe un aumento compensatorio, contrario a lo esperado después de un largo período de inhibición.

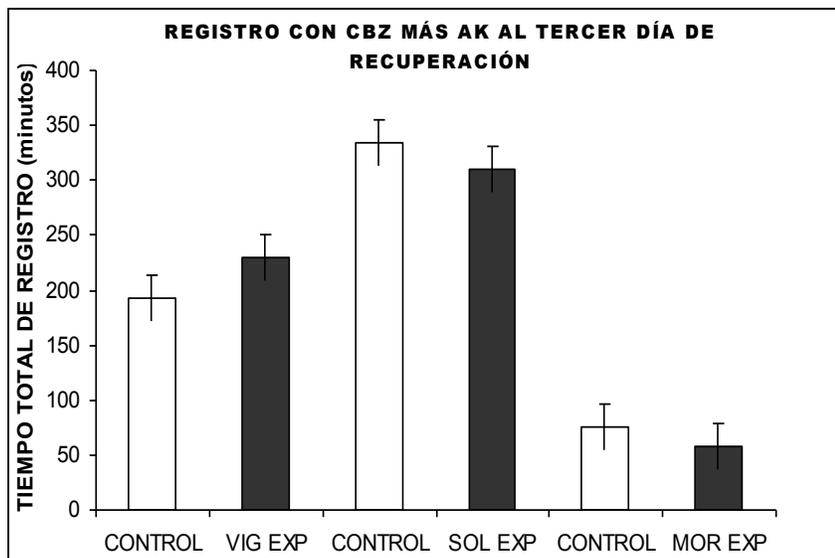


Figura 9. Cuarto día registro, tercer día de recuperación. Se muestran las fases del ciclo sueño-vigilia del grupo 2 (CBZ+AK). Barras blancas representan los niveles de control y

barras oscuras los niveles experimentales. Vigilia (V), el sueño de onda lenta (SOL), se puede apreciar la recuperación del sueño MOR. (n=10, SEM \pm std * $p < 0.01$, ** $p < 0,001$).

Efecto de la Carbamazepina y ácido kainico sobre los patrones del sueño

Los datos mostraron que la crisis epiléptica inducida por la administración de AK no afectaban la organizaciones de los patrones de sueño. Por otro lado, la CBZ (20 mg/kg), ejerce un efecto de recuperación a lo largo de los patrones de sueño cuando se administra antes del AK. El día 1 del SOL estuvo presente, pero con una reducción del 28% respecto a las observaciones reportadas en el grupo control, hubo un aumento de la V de 28% con respecto a los animales del grupo control. Cabe resaltar que las crisis epilépticas disminuyeron a partir de la 3ra y 4ta hora posteriores a la administración del fármaco. Ambas, el EEG y EMG mostrarán diferencias notables cuando se realizarán comparaciones con los resultados de los animales incluidos en el G1 (Figura 7).

El sMOR estaba inhibido durante el día 1 y el día 3, el día 4, alcanzando niveles de control. También en el día 4, V alcanzó sus niveles normales y SOL aumentado pero sin alcanzar los niveles normales (Figura 9). Vale la pena notar que en G2 el aumento compensatorio de sMOR no estuvo presente.

Farmacocinética

Validación del método de cuantificación de CBZ.

La linealidad del método fue obtenido mediante el análisis de muestras de plasma sanguíneo que contiene la solución estándar de drogas en concentraciones de 0,22 - 5 $\mu\text{l/mL}$ de acuerdo a pruebas piloto. Se eligieron cinco puntos (0.22, 0.50, 1, 2 y 5 $\mu\text{l/mL}$) y cinco de las determinaciones fueron hechas para cada punto. La cuantificación se realizó por el método del patrón interno; la relación entre las alturas de CBZ y el patrón interno fueron medidas. Para la preparación de la solución madre, partimos de soluciones estándar de CBZ en una concentración de 1 mg/mL, la cual se disuelve en etanol de cromatografía. A partir de estos, las soluciones requeridas para la curva de calibración fueron preparadas por medio de diluciones con fase móvil, en los rangos antes mencionados.

Curvas de calibración.

Para obtener la calibración empleamos un 100 μ L de muestra de sangre con 60 μ L/mL del estándar interno para cada concentración (0.22, 0.50, 1, 2 y 5 μ L/mL CBZ). La figura 10 ilustra la relación picos (la altura del pico de CBZ/altura del estándar interno) como una función de la concentración en sangre de CBZ, también la ecuación de la línea de ajuste de datos experimentales con un alto grado de correlación.

Concentración Nominal (μ g/ml)	Media Concentración (μ g/ml)	Precisión RD (%)	Precisión CV (%)
0.22	0.20 \pm 0.008	90.91	9.40
0.50	0.5026 \pm 0.016	101.12	7.99
1	1.05 \pm 0.033	105	7.81
2	2.04 \pm 0.071	102	8.59
5	5.00 \pm 0.087	100	4.28

Cuadro 1. Coeficiente de variación y exactitud del método empleado para la determinación de CBZ en sangre. Los datos se expresan como EEM \pm std.

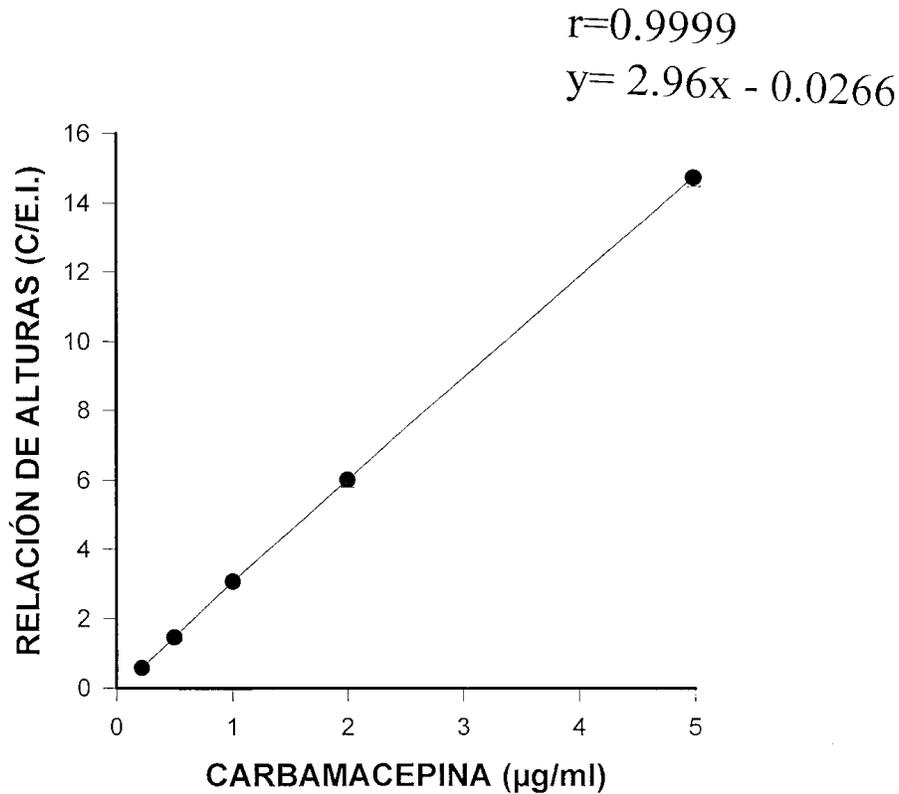


Figura 10. Curva de calibración de la CBZ. C/E.I. es el coeficiente de altura de los picos cromatográficos de la CBZ sobre el estándar interno. Cada punto es el promedio \pm error estándar de 8 determinaciones.

La figura 11 muestra los datos farmacocinéticos de CBZ (25 mg/kg) muestra los promedios (EEM \pm SD) de las concentraciones sanguíneas expresada en µg/mL en función del tiempo. La cinética de CBZ sufre una abrupta caída para luego ascender progresivamente. Los parámetros farmacocinéticos comprenden el área bajo la curva (AUC).

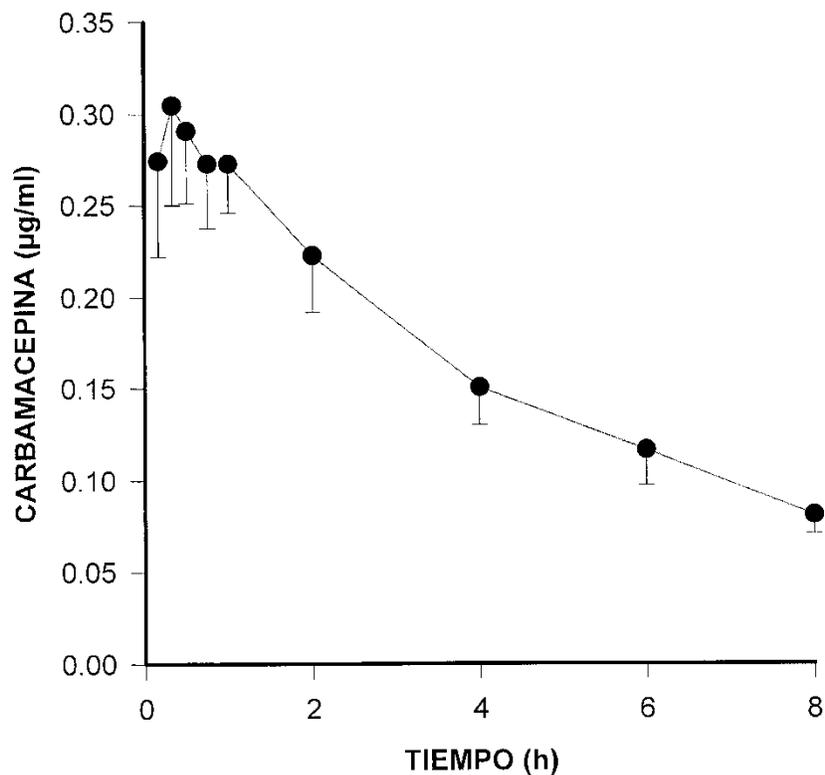


Figura 11. Cursos temporales de las concentraciones sanguíneas de CBZ administrada. Cada punto representa el promedio \pm error estándar de seis determinaciones.

En cada gráfico, se obtuvieron la C_{max} y el t_{max} . El AUC fue calculado mediante el método trapezoidal (Rowland y Tozer, 1989) hasta el último punto simple. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados en forma independiente según Gibaldi.

DISCUSIÓN

PATRONES DE SUEÑO

Los resultados mostraron que durante el estado agudo de la administración del AK, los patrones de sueño son fuertemente alterados en este modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal. Se observó que los animales permanecieron en vigilia después de la administración del AK, con la aparición de los primeros síntomas de las crisis convulsivas. En tanto que el SOL y el sueño MOR fueron completamente inhibidos durante un periodo relativamente largo. Los efectos provocados por las crisis epilépticas inducidas por el AK son similares a lo que se ha descrito en trabajos previos (Benary *et al.*, 1979, Lothmann y Collins, 1981, Gonzalez-Maciel *et al.*, 2000). Estos resultados son muy similares a lo que ocurre en el humano en la epilepsia del lóbulo temporal, provocando un estatus epiléptico agudo (Nadler *et al.*, 1978, Sloviter, 1987).

Sabemos que el AK ejerce una acción excitadora sobre los receptores al kainato (Ferkany *et al.*, 1982; Kóhler *et al.*, 1993). Se ha observado que durante la administración aguda del AK se libera glutamato en el área del hipocampo (Lehmann *et al.*, 1981; Wade *et al.*, 1987). Un marcado decremento en la enzima (glutamato descarboxilasa) que cataliza para la formación del ácido gama amino-butírico (GABA), se ha encontrado en diferentes áreas del cerebro como; amígdala, corteza piriforme, septum lateral y el hipocampo. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la epilepsia puede estar relacionada con un mal funcionamiento del sistema gabaérgico (Houser, 1991). Esto puede explicar en parte los efectos negativos sobre el sueño, observados durante las descargas epilépticas inducidas por la administración del AK, ya que es sabido que el GABA juega un papel importante en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Particularmente la estimulación del receptor al GABA tipo "A" incrementa el tiempo empleado en el sueño (Mendelson y Monti, 1993).

Aunque la desorganización del sueño puede relacionarse a la incidencia de las crisis epilépticas, el origen de esos cambios aún no está claro.

Las anomalías más importantes del sueño ocurren durante las crisis generalizadas. Sin embargo, persisten alteraciones del sueño durante varios días aún después de que no existen crisis convulsivas.

Es interesante desde el punto de vista experimental el papel que juega el núcleo Locus coeruleus, estructura relacionada con la regulación del sueño MOR, cuando es destruido, causa disminución en esta fase del sueño junto con una susceptibilidad al incremento de la actividad de las crisis epilépticas. Es probable que el AK pueda causar una transitoria inhibición del locus coeruleus, ya que se ha observado una relación entre las estructuras hipocámpicas y éste, además de un posible papel de modulador del hipocampo durante el sueño MOR (Arias *et al.*, 1970). Estos argumentos favorecen la relación que existe entre una incidencia de las crisis generalizadas y la disminución del sueño MOR.

La inhibición de ambas fases del sueño (SOL y MOR) después de la administración del AK se ha asociado a la repetición del complejo de ataques parciales o secundarios a las crisis generalizadas desencadenadas por el AK. Sin embargo la reducción del sueño MOR puede ser facilitada tanto por la recurrencia de las crisis así como las crisis generalizadas. Aunque la disminución del sueño MOR y el incremento de la vigilia, se puede explicar como un disturbio en los procesos fisiológicos, desencadenados por ambos tipos de crisis.

Como se describió previamente, la organización nictemeral del sueño y la vigilia juega un papel importante en la incidencia de las crisis epilépticas (Bazil *et al.*, 2000, Mcnamara y Shin, 1994, Malow *et al.*, 1998). Se ha mostrado que los patrones de sueño responden de manera diferente a los diferentes tipos de crisis (Samaritano *et al.*, 1991, Roberts, 1998). El sueño facilita la epilepsia del lóbulo temporal, por lo tanto la epilepsia originada en ésta región, es considerada como una epilepsia del sueño nocturno (Malow *et al.*, 1998, Samaritano *et al.*, 1991, Crespel *et al.*, 2000).

Por otro lado, a pesar de los numerosos estudios que relacionan las crisis epilépticas al sueño, hay pocos reportes que describen la posible influencia ejercida por las crisis epilépticas sobre la organización del sueño. En el modelo de epilepsia del lóbulo temporal que implementamos, observamos una desorganización significativa del ciclo sueño-vigilia, involucrando tanto a la fase de SOL como al sueño MOR. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con los obtenidos de registros de sueño llevados a cabo en pacientes, inmediatamente después de una crisis generalizada, donde se observa una disminución transitoria de sueño MOR (Bazil *et al.*, 2000). Una disminución similar ha sido descrita en modelos experimentales de epilepsia del lóbulo temporal, donde la

actividad epiléptica fue provocada por estimulación eléctrica aplicada sobre la amígdala o el hipocampo (Coenen, 1995, Schliebs *et al.*, 1989). Se ha observado que la disminución en la cantidad de sueño MOR persistió, aunque después de la estimulación eléctrica cesó (Degen y Rodin, 1991; Frank *et al.*, 1997). Efectos similares los observamos en nuestro modelo experimental, donde la inhibición del sueño persistió algún tiempo, aunque después, la conducta y las alteraciones electrográficas provocadas por las crisis epilépticas desaparecieron. Esto sugiere que la inhibición del sueño y un largo periodo de insomnio, no es solo debido a los efectos físicos de la estimulación eléctrica o a una inmediata acción farmacológica, inducida por la administración del AK, probablemente se deba también a una acción ejercida sobre los mecanismos neurofisiológicos que regulan al ciclo sueño-vigilia, como es la Formación Reticular Pontina. Es interesante, también desde el punto de vista fisiopatológico ver que la reducción del sueño inducido por las crisis epilépticas, no produce un incremento compensatorio, como normalmente se observa cuando se priva de sueño por otros métodos (Degen y Rodin, 1991).

Nuestros resultados mostraron que las crisis epilépticas inducen una total inhibición del sueño, tanto del SOL como del sueño MOR, el primer día experimental después de la aplicación solo del ácido kaínico. Este efecto fue parcialmente revertido cuando a otro grupo de animales se les administró primero carbamazepina seguida de la aplicación del convulsivante, ya que los animales solo presentaron SOL.

En relación a lo anterior sabemos que varios neurotransmisores están relacionados con el disparo y mantenimiento del sueño. Por diversos estudios experimentales se sabe que la 5-HT está involucrada en la regulación de funciones como la memoria, el aprendizaje y el sueño (Trulson *et al.*, 1981; Lydic *et al.*, 1987, Steriade y McCarley, 1990), datos neurofisiológicos han mostrado que las células del Núcleo rafe dorsal (NRD) descargan al máximo durante la vigilia y disminuyen durante el sueño, alcanzando valores mínimos durante el sueño MOR (Sakai, 1984). Se ha relacionado al rafe con el establecimiento del SOL (Cespuglio 1990), el sueño MOR depende de la actividad serotoninérgica presente en la vigilia que promueve la formación de péptidos hipotalámicos hipofisarios donde se integran los mecanismos del sueño MOR. En lo que respecta al sueño MOR cabe señalar que, en la región pontina del tallo cerebral, se localizan varios núcleos celulares que generan los diferentes componentes del sueño

MOR, como el locus coeruleus principal productor de noradrenalina a nivel pontino, la cual provoca hiperpolarización de las motoneuronas y con ello la inhibición del tono muscular (Sakai, 1991). De acuerdo con el modelo de interacción recíproca de Hobson y McCarley (1975), la ocurrencia de los estados de sueño es controlada por dos grupos de neuronas, que se encuentran en la formación reticular del tallo cerebral; neuronas REM-ON colinérgicas en regmento laterodorsal, localizadas en núcleos Tegmentales, el Tegmental Laterodorsal (TLD) y el Pedúnculo Pontino (TPP) y las REM-OFF, neuronas monoaminérgicas que incluyen a la 5-HT y la NA, la primera proviene principalmente del rafé dorsal y la segunda del Locus Coeruleus (Sakai, 1991; Majumdar y Malik 1991). Apoyando esta hipótesis se sabe que la acetilcolina (ACh), juega un papel primordial en la generación del sueño MOR. Se ha mostrado que las principales estructuras encargadas del disparo y mantenimiento del MOR se encuentran en los núcleos Tegmentales colinérgicos (TLD y TPP) (Koyama y Sakai, 1992).

Estos antecedentes apoyan los resultados del presente trabajo ya que las alteraciones que se han observado en estos neurotransmisores ya se han reportado por otros autores, donde han encontrado que la microinyección de AK en el núcleo rafe dorsal (NRD), causa insomnio inmediatamente. Estos resultados indican que la modulación del NRD en el sueño es parcialmente mediada por la proyección serotoninérgica del NRD sobre la amígdala basolateral (Gao *et al.*, 2002). Estos decrementos de 5-HT, han sido ampliamente descritos después de la administración del AK tanto sistémica como localmente, (Sperk *et al.*, 1985; Sperk, 1994), además se ha reportado un incremento en el recambio de 5HT así como de la DA, aumentando la concentración del metabolito 5-HIAA y HVA respectivamente, después de la administración de AK, (Anderson y cols, 1980; Braszko y cols, 1983; Sperk., 1994; Osorio *et al.*, 2003), Aunque se ha reportado un marcado decremento de NA después de la administración de AK (Sperk, 1993). Por lo que se refiere a la ACh se ha reportado una disminución en la actividad de la acetilcolinesterasa (Heggli *et al.*, 1981) y una reducción de la captura de alta afinidad de la colina (Schliebs *et al.*, 1989). Esto explicaría lo encontrado por nosotros en lo que respecta a las alteraciones tanto del SOL, así como del sueño MOR.

Sin embargo al administrar la CBZ antes del AK, encontramos una recuperación, primero del SOL y un día después del sueño MOR, reportes de administración de diferentes anticonvulsivantes en animales a los cuales se les había provocado crisis

convulsivas, entre ellos CBZ, encontraron un incremento significativo en el contenido de todas las monoaminas y sus metabolitos (Kosacheva *et al.*, 1998). Por otro lado se ha reportado que el ácido valpróico y la carbamazepina incrementaron las concentraciones de dopamina extracelular en corteza media prefrontal en rata (Ichiwa y Meltzer, 1999). Se ha observado un efecto analgésico causado por la administración de CBZ el cual ha sido atribuido al incremento en las concentraciones de serotonina cerebral que está involucrada en el control de la transmisión del dolor (Gao *et al.*, 2002). En otro estudio realizado en ratas encontraron que después de la exposición a CBZ, las concentraciones de NA, se elevaron en corteza motora y el cerebelo, mientras que las concentraciones de DA disminuyeron en dichas regiones; sin embargo, las concentraciones de DA se incrementaron en el hipocampo y las concentraciones de 5-HT se incrementó en el tallo cerebral. Estos resultados sugieren que la carbamazepina puede mediar el efecto anticonvulsivante por alteraciones diferenciales en las concentraciones de monoaminas en regiones discretas del cerebro (Baf *et al.*, 1994). También se ha reportado un aumento de la 5-HT dosis-dependiente de la CBZ (Olpe *et al.*, 1983; Kawata *et al.*, 2001) En lo referente al 5-HTP, la carbamazepina fue el único anticonvulsivante que produjo una activación dosis-dependiente en las células ramificadas del *locus coeruleus* (Elphick *et al.*, 1990), en ratas GEPR-3. La CBZ y la antiepilesirina fueron efectivos ya, que favorecen la transmisión serotoninérgica, la cual puede contribuir al efecto anticonvulsivante de estos fármacos (Yan *et al.*, 1992). Otros autores encuentran un incremento en los niveles de ACh en el cerebro de ratas a las cuales se les han administrado dosis terapéuticas de CBZ, así como incremento del recambio de 5-HT y DA en el hipocampo, los autores concluyen en que estos incrementos producen un mejoramiento en la memoria y el aprendizaje (Sudha *et al.*, 1995).

Es evidente que la CBZ favorece la recuperación de los neurotransmisores relacionados con el ciclo sueño-vigilia, lo cual nos lleva a resaltar la importancia que existe entre las estructuras reportadas como responsables del sueño con las estructuras relacionadas con el sistema límbico.

CONCLUSIÓN

Existe una correlación entre la farmacocinética de la CBZ y la farmacodinamia

Las crisis epilépticas inducen una total inhibición del sueño (SOL y sueño MOR) durante el 1er. Día experimental

La administración de CBZ disminuye la severidad de las crisis convulsivas favoreciendo la recuperación del SOL, aunque la fase de sueño MOR permanece inhibida, por lo que se observa una recuperación parcial del sueño.

No se observó efecto de rebote compensatorio de sueño MOR como se presenta cuando se inhibe esta fase de sueño por otros modelos.

La disminución del sueño MOR así como el incremento de la vigilia se puede explicar como un disturbio en los procesos fisiológicos desencadenados por las crisis recurrentes, así como por las crisis generalizadas.

SUGERENCIAS

El conocer si los desórdenes en el sueño son provocados por los eventos repetitivos derivados de las crisis epilépticas ó si éstas son consecuencia del proceso de fragmentación o del empobrecimiento de la calidad del sueño, es importante para dilucidar los mecanismos fisiológicos y de tratamiento de éste y probablemente de otros problemas clínicos que están directa o indirectamente relacionados con los fenómenos que ocurren durante el sueño.

LITERATURA CITADA

- Alfaro-Rodríguez, A., González-Piña, R. (2005). Ozone-induced paradoxical sleep decrease is related to diminished acetylcholine levels in the medial preoptic area in rats. *Chemico-Biological Interactions*. 151:151–158.
- Alfaro-Rodríguez A, González-Piña R, Arch-Tirado E, Carrasco-Portugal M, Pérez-Guillé B, Soriano-Rosales RE, Padilla-Martin K, Uribe-Escamilla R, Labra-Ruiz N. (2009). Neuro-protective effects of carbamazepine on sleep patterns and head and body shakes in kainic acid-treated rats. *Chem Biol Interact*. 180(3):376-82.
- Alfaro-Rodríguez A, Vargas-Sánchez J, Bandala C, Uribe-Escamilla R. (2014). Carbamazepine produces changes in the auditory pathway of Wistar rats. *Rev Invest Clin*. 66(4):345-50.
- Alfaro-Rodríguez A., Uribe-Escamilla, R., Reyes-Long S., Zepeda-Espinoza M.F., Sánchez-Aparicio P., Cordova-Izquierdo A. (2016). Bases neurofisiológicas del sueño. *Revista electrónica Nueva Época Veterinaria*. 7(1):73-83.
- Alrashood, S.T. (2016). Carbamazepine. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology Vol 41*. Elsevier Inc. 133-302.
- Arias LP, Baldy-Moulinier M, Flandre C, Tournigant JC, Passouant P.(1970). Experimental limbic epilepsy due to intraseptal injection of ouabain. 164(11):2357-60.
- Baghdoyan, H.A., Lydic, R. (2002). Neurotransmitters and neuromodulators regulating sleep, in sleep and epilepsy: *The Clinical Spectrum* (Bazil, C., Malow, B. and Sammaritano, M. eds.) Elsevier Science, and New York, pp 17-44.
- Baf, M.H., subhash, M.N., Lakshmana, K.M., and RAo, B. S., 1994. Sodium valproate induced alterations in monoamine levels in different regions of the rat brain, *Neurochem. Int*. 24(1):67-72.
- Balde-Moulinier M. (1986). Inter-relationships between sleep and epilepsy. En: Pedley TA, Meldrum BS, editors. *Recent advance in epilepsy*. Amsterdam: Livingstone. p. 37-56.
- Bardin, L. (2011). The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behavioural Pharmacology*. 22:390-404

- Bazil, C.W., Castro, L.H., Walczak, T.S. (2000). Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*. 57:363-368.
- Beebe KR., Lee KA. (2007). Sleep Disturbance in Late Pregnancy and Early Labor. *J Perinat Neonat Nurs*. 23(2): 103–108.
- Beghi, E., Perucca, E. 1995. The Management of epilepsy in the 1990s. *Drug*. 49 (5):680-694.
- Benetó Pascual, A., Santa Cruz A., Soler Algarra, S., Cambra, M., Salas Redondo, A., Gómez Ciurana, E., Rubio Sánchez P. (2007). La relación sueño-epilepsia. *Vigila-Sueño*. 19(1): 15-24.
- Calvo, J. M. 1992. Sueño y epilepsia experimental en Modelos experimentales de epilepsia. *Gaceta Médica de México*. 128: 455-456.
- Carvalho DO, Oliviera R., Johansson B., Guido LF. (2016) Dose-Dependent Protective and Inductive Effects of Xanthohumol on Oxidative DNA Damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Technol Biotechnol*. 54(1):60-69
- Ceron-Litvoc, D., Soares, B.G., Geddes, J., Litvoc, J., De Lima, M.S. (2009). Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials, *Hum. Psychopharmacol*. 24:19–28.
- Cespuglio R, Sarda N, Jouvet M, Gharib A. (1990) Voltammetric detection of the release of 5-hydroxyindole compounds throughout the sleep-waking cycle of the rat. *Exp Brain Res* 89: 121–128
- Clemens, B., Menes, A. (2000). Sleep spindle asymmetry in epileptic patients. *Clin Neurophysiol*. 111:2155-9.
- Coenen. A. (1995). Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials in sleeping and waking: implications for information processing. *Neuroscience and biobehavioral process*. 19: 447-463.
- Crespel, A., Baldy-Moulinier, M., Coubes, P.H. (1998). The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 39:150-157.

- Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. 2000. Sleep influences on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol.* 11(Suppl 2):S54–S59.
- Degen R, Rodin EA (eds) (1991) epilepsy, sleep and deprivation, 2nd edn. Elsevier Science, Amsterdam
- Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Mar;26(3):394-404.
- Dichter, M.A. (1994). Emerging insights into mechanisms of epilepsy: implications for new antiepileptic drug development. *Epilepsia.* 35 (Suppl. 4): 259-265.
- Elphick, M., Yang. J.-D, Cowen, P.J. (1990). Effects of carbamazepine on dopamine- and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiat.* 47:135-140.
- Engel, J. (1991) Clinical Aspects of epilepsy. *Epilepsy Res.* 10:9-17.
- Eriksson L., Eden S., Holst J., Lindstedt G., Von Schultz B. 1989. Diurnal variations in thyrotropin, prolactin and cortisol during human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 27:78-83.
- Ferkany, J.W., Zaczek, R., Coyle, J.T. (1982). Kainic acid stimulates excitatory amino acid neurotransmitter release at presynaptic receptors. *Nature.* 298: 757-759.
- Frank E, Thaser ME, Kupfer DJ, Fasiczka AJ, Buysse DJ, Simmons AD. (1997) Identifying an abnormal electroencephalographic sleep profile to characterize major depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 41:964-973
- Gambardella A, Messina D, Le Piane E. (2000). Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res.* 38:127-32.
- Gao, F., Li, M., Nakamori, Y. (2002), "Systems thinking on knowledge and its management: Systems methodology for knowledge management", *Journal of Knowledge Management.* 6(1): 7-17.
- Gian Luigi Gigli, Fabio Placidini, Marina Diomedì, Marta Maschio, Giulia Silvestri, Anna Scalise and María Grazia Marciani. (1997). Nocturnal sleep and daytime somnolence in untreated patients with temporal lobe epilepsy: Changes after treatment with controlled-release carbamazepine, *Epilepsia* 38(6):676-701.
- Glazko, A. J., 1995. Antiepileptic drugs: Biotransformation, metabolism and serum half-life. *Epilepsia.* 16: 367.

- Gómez Ciurana, E., Rubio Sánchez P., Cespuglio, R., Houdouin, F., Oulerich M.E., Mansari, M., Jouvet, M. (1990). Axonal and someto-dendritic modalities of serotonin release: their involvement in sleep preparation, triggering and maintenance. *Journal of Sleep Research*. 1:150-156.
- González-Maciel, Ayala-Guerrero F, Vargas L, Romero RM, Reynoso-Robles R. (2000). Effect of oxcarbazepine on kainic acid-induced seizure. *Proc West Pharmacol Soc*. 44:173-175.
- Halász, P. (2013). How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Research and Treatment*. 425697:1-19.
- Heggli, DE, Aamodt A, Malthe-Sørensen D. 1981. Kainic acid neurotoxicity; effect of systemic injection on neurotransmitter markers in different brain regions. 230(1-2):253-62.
- Hobson JA., McCarley RW., Wyzinski PW. 1975. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge Legros, B., Bazil C.W. (2003). Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine*. 4:51-55.
- Ichikawa J, Meltzer HY. (1999). Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol*. 380(1):R1-3.
- Kawata T, Ito H, Furusawa Y, Durante M, George K, Wu H, Cucinotta F. (2001). Heavy-ion induced chromatid break and repair kinetics in normal human fibroblasts. 15(3):276-277.
- Keenan S. A. 1999. Normal sleep. *Respir Care Clin N Am*. 5(3):319-331.
- Köhler NI, Burnashev N, Sakmann E and Seeburg P H. (1993). Determinants of Ca²⁺ permeability in both TM1 and TM2 of high affinity kainate receptor channels: Diversity by RNA editing. *Neuron*. 10: 491-500.
- Kosacheva ES, Kudrin VS, Fedotova IB, Semiokhina AF, Raevskii KS. (1998). The effect of carbamazepine on the content of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats with audiogenic epilepsy. 126(9):307-10.
- Koyama Y, Sakai K. (1998). Neural mechanisms for sleep regulation. *Nihon Rinsho*. 56(2):318-26.
- Krahn LE., Silber MH., Morgenthaler TI. (2010). Atlas of Sleep Medicine. CRC Press, United States of America, Pp 30.

- Krishnan V., Collop NA. 2006. Gender differences in sleep disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 12:383–389.
- Laguno S.N., Concalves, P.M.L., Machado A.A.F., Jose A.M., Harumi T.M., Moreira P.E. 2015. Polysomnography assessment of sleep and wakefulness in premature newborns. *Rev Bras Enferm*. 68(6):799-805.
- Lee KA., Landis C., Chasens ER., Dowling G., Merritt S., Parker KP., Redeker N., Richards KC., Rogers AE., Shaver JF., Umlauf MG., Weaver TE. 2004. Sleep and chronobiology: recommendations for nursing education. *Nurs Outlook*. 52:126–133.
- Legros, B., Bazil, C.W. (2003). Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med*. 4:51-55.
- Lerman, P., Kivity, S. (1981). Benign focal epilepsy of childhood, a follow-up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol*. 32:261-264.
- Levy RH, Kerr UB: Clinical Pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1995; 49 (Suppl.): 58-61.
- Lothman, E.W., Collins, R.C. (1981). Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Research*. 218:299–318.
- Lydic R, McCarley RW, Hobson JA. Serotonin neurons and sleep I. Long term recordings of dorsal raphe discharge frequency and PGO waves. *Archives Italiennes de Biologie* 1987; 125: 317-43.
- Lydic R., Baghdoyan HA. 1998. Handbook of Behavioral State Control: Cellular and Molecular Mechanisms. CRC Press, United States of America, Pp 143-152.
- Malow, B., Selwa, L. Ross, D., Aldrich, M. (1998). Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 40(11):1592–1597.
- Markov D., Goldman M. 2006. Normal sleep and circadian rhythms: Neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Sleep Medicine Clinics*. 7(3):417-426.
- McNamara, J.O., Shin, C. (1994). Mechanism of epilepsy. *Annual Reviews on Medicine*. 45:379-389.

- Mendelson, W.B., Monti, D. (1993) Do benzodiazepinas induce sleep by a GABAergic mechanism? *Life Sci.* 53:81-87.
- Mirmiran M, Van Someren E. 1993. Symposium:Normal and abnormal REM sleep regulation :The importance of REM Sleep for brain maturation. *J Sleep Res.* 2(4):188-192.
- Morris, J., Dotson, E., Hatlelid, J. 1987. Phenytoin and carbamazepine, alone and in combination: Anticonvulsant and neurotoxic effects. *Neurology.* 37:111-118.
- Morselli y Bosi. 1982. Antiepileptic Drugs, 2nd Ed. Woodbury, D. M.; Penry, J. K. and Pippenger, C. E. ; Eds) Raven Press, New York.
- Nadler, J. V. (1981). Kainic acid as tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sciences.* 29: 165-167.
- Nadler. J.V., White, W. F., Vaca, K. W., Perry, B, W. 1978. Biochemical correlates of transmission mediated by glutamate and aspartate. *J. Neurochem.* 31:147.
- Neira, F., Ortega, J.L. 2004. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 11:210-222.
- Ng M., C., Bianchi, M.T. (2014). Sleep misperception in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior.* 36:9-11.
- NOM-062-ZOO-1999. (1999). Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación.
- Niederhofer, H. (2011). Combining Carbamazepine, neuroleptics and acetylcholinesterase inhibitors with Methylphenidate only reduces adverse side effects, but is less effective than a combination with Atomoxetine. *Correspondence / Medical Hypotheses.* 17:761-767.
- Niedermeyer, E., Epileptic seizure disorder. 1987. En: Niedermeyer, E. y Lopes da Silva, F. (Eds), Electroencephalography : Basic principles, Clinical applications and related fields. Urban & Schwarzenberg, Baltimore, pp. 405-410.
- Okada, M., Kiryu, K., Kawata, Y. (1997). Determination of the effects of caffeine and carbamazepine on striatal dopamine release by microdialysis. *European Journal of Pharmacology.* 32:181-188.
- Okun ML., Roberts JM., Marsland AL., Hall M. 2009. How Disturbed Sleep May Be a Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes A Hypothesis. *Obstetrical and gynecological survey.* 64(4): 273–280.

- Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. (2003) High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*. 48(8):1561-71.
- Salín-Pascual RJ. (2009). Cambios en la vigilia y el sueño, relacionados al envejecimiento evaluados mediante un reto con cafeína en la rata F34. *Rev Mex Neuroci*; 10 (3)184-194p.
- Pelz, M.C., Schoolcraft, K.D., Larson, C., Spring, M.G., López, H.H. 2017. Assessing the role of serotonergic receptors in cannabidiol's anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*. 15(73):111-118.
- Pierangelo Veggiotti, Francesca Beccarie, Renzo Guerrini, Giuseppe Capovillo and Giovanni Lazi. 1999. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave-sleep: Syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 40 (11):1593-1601.
- PLM, 2017. Diccionario PLM. Editorial PLM, México. Pp. 3536.
- Pollard, H., Héron, D., Moreau, J., Ben-Ari Y., Kherstchatisky, M. (1993). Alterations of the GluR-B AMP receptor subunit Flip/ flop expression in Kainate-induced epilepsy and ischemia. *Neuroscience*. 57(3):545-554.
- Powell, G., Saunders, M., Rigby, A., Marson, A.G. (2013). Immediate-release versus Derry, C.P. & Duncan, S.. Sleep and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 26:394-404.
- Provini, E., Plazzi, G., Tinuper, P., Vandi, S., Lugaresi, E., Montagna, P. (1999). Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 122:1017-1031.
- Puranik, Y.G., Birnbaum, A.K., Marino, S.E., Ahmed, G., Cloyd, J.C., Rummel, R.P., Leppik, I.E., Lamba, J.K. (2013). Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*. 14(1):35-45.
- Qui C., Enquobahrie D., Frederick IO., Abetew D., Williams MA. 2010. Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy: a pilot study. *BMC Womens Health*. 10: 17.
- Regal A.R., Amigo M.C., Cebrián E. (2009). Sueño y mujer. *Rev Neurol*. 49 (7): 376-382.
- Roberts, R. (1998). Differential diagnosis of sleep disorders, non-epileptic attacks and epileptic seizures. *Current Opinion on Neurology*. 11:135-139..

- Rogawski, M.A. y Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nature Medicine*. 10(7):685-692
- Rose M., Sanford A., Thomas C., Opp MR. 2001. Factors altering the sleep of burned children. *Sleep*. 24(1):45-51.
- Rowland y Thomas N. Tozer, Lea Febiger. (1989). Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. Second edition. 541 p.
- Sakai, K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In: Brain Mechanisms of sleep edited by D, Mcginty, A. Morrison, R.R. Drucker-colin and P.L. Parmeggiani. Spectrum, new york, in press, 1984.
- Sánchez-Masian, D. 2008. Epilepsia canina y felina Neurology/Neurosurgery Unit Animal Health Trust Lanwades Park, Kentford Newmarket, Suffolk CB8 7UU. Consultado el 22 de junio de 2017. http://www.avepa.org/pdf/Vocalias/02_Epilepsia_Canina_Mallorca2013.pdf
- Salín-Pascual R. 2009. *Trastornos del dormir*. Mc Graw Hill, México, Pp 37-48.
- Samaritano *et al.*, 1991
- Sammaritano, M., Sherwin, A. 2000. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*; 54(5 Suppl 1):S16-24.
- Sanford LD, Silvestri AJ, Ross RJ, Morrison AR. 2001. Influence of fear conditioning on elicited ponto-geniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Arch Ital Biol*. 139:169–83.
- Schliebs, R., Stewart, Aurich, M. (1989) Adaptive changes in the central noradrenergic system in monocular deprived rats. *Brain res. Bull*. 22: 173-80.
- Schwartzkroin, P. A. 1993. Basic mechanisms of epileptogenesis. En *The treatment of epilepsy: principles and practice* (E. Wyllie, Ed.) pp 83-98 Philadelphia.
- Seron-Ferre M., Ducsay CA., Valenzuela GJ. 1993. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev*.14:594-609.
- Sperk, G. 1993. Kainic acid seizures cause enhanced expression of cholecystokinin-octapeptide in the cortex and hippocampus of the rat. 15(3):221-8.
- Sperk, G. (1994). Kainic acid seizures in the rat. *Progress in Neurobiology*. 42:1-32
- Spiegel K., Folleniw M., Simon C., Saini J., Ehrhart J., Brandenberger G. 1994. Prolactin secretion and sleep. *Sleep*. 17:20-27.

- Steriade, Robert W. McCarley. (1990) Brainstem Control of Wakefulness and Sleep. 499 p.
- Sterman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. (1982). Sleep and Epilepsy. New York: Academic Press. 349 p.
- Stokis, A., Chanteaux, H., Rosa, H., Rolan, P. (2015). Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Research*. 113:19-17.
- Sudha, N., Mushtari begum, J., Shambulingappa, K. G., y Babu, C. K. (1995). Nutrients and some anti- nutrients in horsegram. *Food and nutrition bulletin*. 16: 81-83.
- Teplan M. 2002. Fundamental of EEG measurement. *Meas. Sci. Rev.* 2: 1-11
- Terzano, MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. 1999. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by cycling alternating pattern. *Epilepsia*; 33: 317-326.
- Trulson ME, Heym J, Jacobs BL. (1981). Dissociations between the effects of hallucinogenic drugs on behavior and raphe unit activity in freely moving cats. *Brain Res.* 215:275-293.
- Van Cauter E. 1990. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.* 34:45-53.
- Velísková J, Velísek L, Mares P. 1988. Epileptic phenomena produced by kainic acid in laboratory rats during ontogenesis. *Physiol Bohemoslov.* 37: 395–405.
- Wade, J. L., A. F. Bergold, Carr P. W. (1987). Theoretical description of nonlinear chromatography, with applications to physicochemical measurements in affinity chromatography and implications for preparative-scale separations. *Anal. Chem.* 59:1286-1295.
- Elphick M. (1989). Effects of carbamazepine on dopamine function in rodents. *Psychopharmacology.* 99: 532–536
- Zavala-Tecuapetla y López-Meraz. (2011). Experimental models of epilepsy in the developing rat. *Neurobiologia.* <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2011/4/Zavala-et al/HTML.html>
- Zeng T., Mott C., Mollicone D., Sanford LD. 2012. Automated determination of wakefulness and sleep in rats based on non-invasively acquired measures of movement and respiratory activity. *J Neurosci Methods.* 204(2): 276–287.

Zimmermann, M. (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 16(2):109-110.

GLOSARIO:

AED: fármacos antiepilépticos

AK: ácido kainico

CBZ: carbamazepina

ECA: ensayos controlados con placebo

EEG: por sus siglas Electroencefalograma

REM:reducción del sueño

EKG: Electrocardiograma

EMG: Electromiograma

EOG: Electrooculograma

EOGizq: Electroodos oculares, ojo izquierdo

EOGder : Electroodos oculares ojo derecho

IP: intra peritoneal

MOR: Sueño paradójico o sueño de movimientos oculares rápidos

NACL: por sus siglas, cloruro de sodio

NMOR: Sueño sin movimientos oculares

PE-10: polietileno

PS: sueño paradójico

RPSG: Registro Polisomnográfico

SC: subcutánea

SNC: sistema nervioso central

SNC: Sistema nervioso central

SOL: Sueño de Ondas Lentas

SP: Sueño Paradójico

V: Vigilia