

# Universidad de Guadalajara

---

Facultad de Ciencias Biológicas



Inducción de Crisis Epileptiformes con Eter de  
Petróleo en Rata Wistar

Tesis Profesional

para obtener el Título de:

Licenciado en Biología

Presenta:

José Ismael Elías Mariscal

Guadalajara, Jal., 1992

U N I V E R S I D A D   D E   G U A D A L A J A R A

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

INDUCCIÓN DE CRISIS EPILEPTIFORMES CON ÉTER DE PETRÓLEO  
EN RATA WISTAR

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de Licenciado en Biología

PRESENTA

José Ismael Elías Mariscal

DIRECTOR

Dr. Pedro Garzón de la Mora



**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sección .....  
 Expediente .....  
 Número .....

C. JOSE ISMAEL ELIAS MARISCAL  
 P R E S E N T E . -

Manifiestamos a usted, que con esta fecha ha sido aprobado el tema de Tesis "Induccion de Crisis epileptiformes con eter de petróleo" Para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como-Director de dicha Tesis el Dr. Pedro Garzón de la Mora.

A T E N T A M E N T E  
 "PIENSA Y TRABAJA"

AÑO "LIC. JOSE GUADALUPE ZUNO HERNANDEZ"  
 Guadalajara, Jal., 18 de Septiembre de 1991.

EL DIRECTOR



FACULTAD DE  
 CIENCIAS BIOLÓGICAS

M. EN C. *Carlos Beas Zarate*  
 CARLOS BEAS ZARATE

EL SECRETARIO

*Martin Pedro Tena Meza*

M. EN C. MARTIN PEDRO TENA MEZA

c.c.p.- El Director de Tesis; Dr. Pedro Garzón de la Mora.Pte.-  
 c.c.p.- El expediente del alumno.

CBZ/MPTM/cglr.

Al contestar este oficio citese fecha y número

C.M.C. Carlos Beas Zarate  
Director de la Facultad de Ciencias  
Universidad de Guadalajara

P R E S E N T E.

Por este conducto me permito someter a la honorable comisión de tesis el trabajo: Inducción de Crisis Epileptiformes con Eter de Petróleo, que presenta el C. José Ismael Elias Mariscal, para obtener el grado de Licenciatura en Biología.

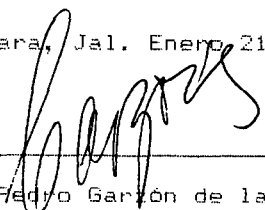
Así mismo, manifiesto la aprobación particular de esta tesis, esperando su autorización para la impresión de la misma.

Sin otro particular, agradezco de antemano su atención.

ATENTAMENTE.

"PIENSA Y TRABAJA"

Guadalajara, Jal. Enero 21, 1992.



---

Dr. Fedyo García de la Mora  
J.DIV. BIOC.FARM. U.I.B.O.

## AGRADECIMIENTOS

A mi Madre.

Que siempre ha tratado de guiarme por el sendero del bien, siendo muy importante el escuchar sus palabras llenas de sabiduría para no desistir en la realización de éste trabajo. Las personas que le conocemos elogiamos su honestidad, amor al prójimo y el enorme respeto que tiene hacia los demás, dignos de admirar en una gran mujer, por lo que me siento demasiado orgulloso de ser su hijo. Esperando contar con su apoyo durante muchos años en mis triunfos y aciertos, así como también en el arduo camino de agonía y muerte que pronto emprenderé.

A mi Tía Carmen.

A la cual no tengo palabras para agradecerle todos los innumerables esfuerzos que ha hecho para la culminación de mis estudios. Usted siempre ha sido un ejemplo de profesionalismo y altos valores humanos que han marcado la pauta para guiarme en la vida.

A mi Abuela Carlota.

Por quien siempre estaré elevando una plegaria como muestra de gratitud, en virtud de sus consejos y regaños durante toda mi vida, con el único fin de enmendarme para ser un buen hijo.

A mis hermanos, Chachito, Luisito, Pepito y Ernesto.

Siendo los tres primeros la chispa de alegría infantil que alumbra nuestro hogar. El cuarto un buen amigo en el fondo.

Agradezco la excelente participación de mis profesores y amigos, por su profesionalismo y paciencia para la culminación del presente trabajo.

Dr. Pedro Garzón de la Mora  
Biol. Jorge R. Dominguez Rodriguez  
M.C. Alicia Navarro Ruiz  
Biol. Cesar A. Alvarez Leyva  
Lab. Angelica González Ballesteros  
Ing. Carlos Garzón Garcia  
Biol. Claudia Felix Beltran

DIVISION DE BIOQUIMICA FARMACOLOGICA  
UNIDAD DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"En muchos lugares se juega  
con la ciencia, es el momento de  
hacer ciencia sin jugar con ella"  
J.I.E.M.

A mis Profesores.

Que son las personas más importantes en una Universidad, transformando alumnos en gente de bien para beneficio de la sociedad, contribuyendo en gran medida en el desarrollo cultural del país. No existe profesor del cual no se pueda tomar un conocimiento trascendente en la vida de un estudiante.

A mi mejor Amiga, Maria Eugenia Jimenez Rivera.

De quien siempre tuve un excelente apoyo para perseverar en mis estudios y motivantes consejos para superar muchos problemas de mi vida personal. Se que siempre voy a contar con tu amistad. Te quiero mucho.

Para alguien muy especial, L.Gabriela Castorena Novela.

La verdad, es que no se que decir de ti.

A mis amigos.

Ramón Gómez Michel  
Andres Avila Madrid  
Fausto Chagollan Amaral  
Gabriel Navarro Real  
José Luis Estrada Mayorquin  
Pilar Vaca  
Aurora Rosas  
Blanca Estala Bastidas R.

Veronica López H.  
Reynalda Marquez Loza  
Edith Machuca  
Maria Guadalupe Vallin  
Felipe de J. Castellanos  
Hugo Emilio Drozco R.  
Martin Tinajero  
Hilda Palacios Juarez

Con especial cariño y recuerdo, para todas las inolvidables mujeres que me ha tocado besar de 1986 a la fecha.

Adriana, Gabriela, Rosalva, anonima, Ana Yoselin, anonima, Xochitl, Gaby, Juanita, Margarita, Araceli, Erendira, Mary y Lety.

TABLA DE ABREVIACIONES.

SNC	Sistema Nervioso Central
PTZ	Pentilenotetrazol
EESM	Electroestimulación supramáxima
AVP	Acido valproico
FEN	Fenobarbital
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenosa
s.c.	Subcutáneo



INDICE.

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
I. ANTECEDENTES GENERALES	
1. Generalidades de la epilepsia	
1.1 Clasificación de las epilepsias	4
1.2 Prevalencia e incidencia	6
1.3 Etiología	8
1.4 Diagnóstico	9
1.5 Tratamiento	11
2. Modelos experimentales de crisis epileptiformes	
2.1 Tipos y clasificación	13
2.2 Ventajas y limitaciones	17
II. ANTECEDENTES PARTICULARES	
1. Modelo para crisis generalizadas tónico-clónico la administración de pentilenotetrazol (PTZ).	
1.1 Generalidades	18
1.2 Dosis y Vía de administración	20
1.3 Antiepilepticos efectivos contra crisis PTZ: ácido valproico (AVP) y fenobarbital (FEN)	21
2. Modelos con solventes	23
3. Eter de petróleo	25
III. JUSTIFICACION	26
IV. HIPOTESIS	27
V. OBJETIVOS	28
VI. MATERIALES Y METODOS	29
VII. RESULTADOS	32
VIII. DISCUSION	35
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

## RESUMEN

En la actualidad, existe una gran diversidad de modelos experimentales de crisis epileptiformes, no obstante, el uso de solventes orgánicos como agentes inductores de crisis convulsivas es poco estudiado.

El éter de petróleo, es un solvente orgánico formado por una mezcla de hidrocarburos de bajo punto de ebullición de la serie del metano, principalmente pentanos y hexanos. Por serendipia, en nuestro laboratorio, se observó que indujo crisis convulsivas en ratas incidentalmente expuestas a éste solvente, de ahí el objetivo de establecer un nuevo modelo de crisis epileptiformes con esta substancia.

En el desarrollo del trabajo se utilizaron ratas wistar machos, pesando entre 200 a 350 g, mantenidas bajo condiciones de bioterio. Se colocaron en un desecador pyrex adaptado con dos compartimentos, uno para el animal y el otro para el éter, comunicados por una base regularmente horadada. Se probaron diferentes condiciones de exposición en grupos de peso, (I) 200 a 249 g, (II) de 250 a 299 g y (III) de 300 a 350 g. Se observó que 15 ml de éter y 15 minutos de saturación para la cámara suscitaron un porcentaje de crisis tipo PTZ positivas de 65.6% en I; 51.5% en II y 62.5% en III.

Los grupos control pretratados con 12 mg/kg de peso de Fenobarbital y 20 mg/kg de peso de Acido Valproico mostraron una protección del 71% y un aumento en el tiempo de latencia de la crisis del 25% respectivamente.

Se propone el modelo experimental de crisis epileptiformes aquí descrito, para complementar las observaciones preliminares durante el tamizaje de compuestos con probable acción anticonvulsionante.

## INTRODUCCION.

Las epilepsias se definen como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes y autosostenidas debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas. Entre las primeras sobresalen los trastornos del estado de conciencia, donde la alteración en la función neuronal es importante porque suprime progresivamente la función del área encefálica epiléptógena. Las células responsables de la descarga paroxística, así como de un estado de inconsciencia reversible no son células muertas, sino células fácilmente depolarizables (2).

La característica clínica más importante de las epilepsias es la variabilidad de sus manifestaciones según el sitio de donde proceda la onda anormal de depolarización. Por otro lado, lo impredecible de su reaparición, debido a que los periodos asintomáticos duran minutos, días, meses o años, cualquier tipo de crisis requiere una evaluación exhaustiva. Hasta la fecha, a pesar de realizar un análisis clínico completo y utilizar los adelantos tecnológicos, la descripción de manifestaciones críticas e intercríticas constituyen el apoyo más confiable en el cual se basa el diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas (3).

Los avances en el estudio de las epilepsias ha dependido hasta el presente del uso de modelos animales, debido a que no es posible usar las modernas herramientas neurocientíficas, como el registro intracelular, análisis microquímicos y trazos anatómicos en cerebro humano intacto. Los avances en el conocimiento sobre las epilepsias ha derivado directa o indirectamente de modelos de experimentación en animales. De tal manera que se debe considerar las valoraciones y limitaciones de estos modelos animales cuando se desea extrapolar los resultados para corregir éste trastorno en el ser humano.

Diversas especies animales desarrollan crisis epiléptiformes espontáneas, en general son casos esporádicos y generalmente no sucede en animales apropiados para experimentación. Por esta razón se han desarrollado una gran variedad de modelos animales de epilepsias. El gran número de éstos tiene por lo menos dos explicaciones. Primera, ninguno de los modelos es completamente confiable como una imitación de las epilepsias en el humano. Segunda, hay múltiples tipos de epilepsias imposibles de valorar en un sólo modelo. La elección de un modelo depende de varios factores, incluyendo la cuestión a ser estudiada, el tipo de

epilepsia a ser modelada, familiaridad y conveniencia, costo, etc.

Existen más modelos de crisis que de epilepsias, por ejemplo, aquellos modelos que cumplan la condición de ser crisis espontáneas crónicamente recurrentes. Sin embargo, la frase "modelo animal de epilepsia" se utiliza con frecuencia en lugar de la frase más precisa "modelo animal de una crisis específica". Algunos modelos sirven para más de un tipo de crisis. El uso inapropiado de modelos animales puede conducir a pérdidas de tiempo, dinero y vidas animales, además ocasionar resultados irrelevantes y contradictorios (34).

Así, el objeto principal de éste trabajo es indagar más en el estudio de los modelos experimentales de crisis epileptiformes, con una nueva alternativa como son los solvetes orgánicos, particularmente respecto al éter de petróleo.

## I ANTECEDENTES GENERALES.

### 1. GENERALIDADES DE LA EPILEPSIA.

#### 1.1 Clasificación de las epilepsias

#### CLASIFICACION Y MANIFESTACIONES DE LAS CRISIS EPILEPTICAS

##### A. EN RELACION CON SU LOCALIZACION (focal, local, parcial)

a.1. IDIOPATICA (primaria). Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales. Epilepsia infantil con paroxismos de origen occipital. Epilepsia primaria de interpretación.

a.2. SINTOMATICAS (secundarias). Epilepsias de lóbulos: temporal, parietal, frontal, occipital. Epilepsia parcial crónica progresiva en pre-escolares y escolares. Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación.

a.3. CRIPTOGENICA. Caracterizada por: tipo de crisis, características clínicas, etiología, localización anatómica.

##### B. GENERALIZADAS

b.1. EPILEPSIAS IDIOPATICAS GENERALIZADAS. Benignas (inician en el recién nacido). Epilepsia mioclónica benigna en la infancia; epilepsia con ausencias en la infancia (picnolepsia); epilepsia juvenil con ausencias; epilepsia mioclónica juvenil impulsiva (pequeño mal); epilepsia con crisis de gran mal (CTCG) al despertar. Otras epilepsias: idiopáticas generalizadas, crisis precipitadas por modos específicos de activación.

b.2. CRIPTOGENICAS O SINTOMATICAS. Síndrome de West (espasmos infantiles, Elitz Nick-Salaam Krämofe). Síndrome de Lennox-Gastaut. Epilepsia con crisis mioclónicas astáticas. Epilepsia mioclónica con ausencias.

b.3. SINTOMATICAS. Etiología no específica, niños con severa epilepsia y retraso mental, quienes carecían de rasgos característicos del síndrome Lennox-Gastaut. Síndromes específicos que implican severos defectos en el desarrollo mental, con crisis parciales y generalizadas, esclerosis y encefalomiopatía.

#### C. EPILEPSIAS INDETERMINADAS

c.1. CON CRISIS TANTO GENERALIZADAS COMO FOCALES. Crisis neonatales. Epilepsias mioclónicas severas en el infante. Epilepsias con onda-espigas continuas; de corta duración con ondas lentas durante la fase de sueño. Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner). Otras epilepsias indeterminadas.

c.2. CON CARACTERISTICAS DUDOSAS DE GENERALIZACION O FOCALIZACION. Pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas en quienes sus rasgos EEG y Clínicos no permitieron otra clasificación.

#### D. CRISIS AISLADAS.

Aquí encontramos crisis en relación con situaciones específicas, como son convulsiones febriles, crisis aisladas o status epilépticos aislados, crisis durante fases de intoxicación aguda con: alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetosica ( 4-8,74 ).

## 1.2 Prevalencia e incidencia.

La prevalencia se define como la proporción de individuos con cierta enfermedad o característica dentro de una población determinada; este indicador epidemiológico es útil para medir la magnitud de un problema de salud en dicha población (2). Las epilepsias, son uno de los trastornos del sistema nervioso central (SNC) más comunes del hombre; tiene una prevalencia de aproximadamente 1%, lo cual significa que 50 millones de personas en el mundo padecen esta afección. No obstante, muchas de las crisis epilépticas pueden ser controladas con diversas terapias, pero el 25% del total continúan presentando crisis (1).

Las crisis epilépticas se manifiestan a cualquier edad del individuo; en el 76.8% de los casos se presenta antes de la adolescencia; el 16.3% aparece en el adulto joven, el 5.2% corresponde a los adultos y el 1.7% a los ancianos (8). En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México se llevo a cabo un estudio de prevalencia de epilepsia en la delegación Tlalpan, del Distrito Federal, como parte de un estudio comparativo, realizado con metodología semejante en Washington, Country, Md. Santiago de Chile y Merida, Venezuela. En estos estudios se utilizó el método de filtro en dos etapas, la primera mediante cuestionario, especialmente diseñado para efectuar una encuesta en una población selecta (niños de 9 años), con el fin de identificar tres grupos de alta, media y baja probabilidad de sufrir epilepsia, los cuales, en una segunda fase del estudio clínico y electroencefalográfico fueron identificados como pacientes con epilepsia (con una o más crisis epilépticas). Con esta metodología, la prevalencia de epilepsias fue de 18.2 por cada 1,000. Existen grandes variaciones en las cifras de prevalencia de epilepsia, dependientes de su aceptación como epilepsia sólo a las crisis recurrentes o también a las crisis únicas y si se tienen en cuenta otras variables que establezcan sin lugar a dudas el diagnóstico de epilepsia (clínica, EEG, etc.) (3).

La epilepsia se manifiesta predominantemente durante la adolescencia (el 75% antes de la edad de 20 años), durante una etapa que es determinante para el desarrollo de aspectos neuropsicológicos, por lo que provoca serios problemas en la sociedad en la que se desarrollan (9). Por lo tanto es posible afirmar que las crisis epilépticas representan un problema de salud pública no sólo por la trascendencia social, familiar y económica de los individuos afectados, sino por su magnitud y difícil manejo debido a la diversidad de crisis y el limitado número de drogas antiepilépticas que las controlan eficazmente (2).

La incidencia es un indicador epidemiológico útil para medir el riesgo de sufrir una enfermedad y se expresa como la probabilidad de que el fenómeno ocurra dentro de un grupo de individuos, a diferencia de la prevalencia que es un indicador de carácter dinámico. La incidencia permite identificar factores predisponentes, precipitantes o condicionantes de la enfermedad en una población determinada por definición, la incidencia permite identificar nuevos casos; ó sea que, determinar la incidencia de un padecimiento exige el seguimiento y observación continua de una población, lo cual entre otros requisitos supone la existencia de una infraestructura de servicios para todos los individuos y el apoyo logístico indispensable para la observación, el registro y el examen de la patología en estudio durante un periodo prolongado (2).

Según los estudios presentados, si aceptamos que la tasa de incidencia se aproxima a 40 por cien mil habitantes, podría afirmarse que en México aparecen por lo menos 30 mil casos nuevos cada año. Este cálculo puede considerarse mínimo si se toma en cuenta que en nuestro medio los posibles factores de riesgo pueden ser más frecuentes que en las localidades en donde originalmente se efectuaron dichos estudios (2).

La frecuencia de crisis en niños en un lapso de una a cuatro semanas después del traumatismo craneoencefálico ("crisis tempranas") varía de 2 a 15 por ciento, según diversos autores. La prevalencia de "crisis tardías" (aquellas que ocurren meses o años después del traumatismo) puede ser aproximada al 1% (2).

Por otra parte, en la actualidad las investigaciones confirman fuertemente la existencia de "cromosomas vinculados a las epilepsias". Los mapas génicos han proporcionado información para entender las bases moléculares de trastornos hereditarios, entre los cuales encontramos las epilepsias. Según se confirman por descubrimientos recientes de locus génicos de las convulsiones benignas neonatales en el cromosoma 20 y la presunta localización de epilepsia mioclónica juvenil en el cromosoma 6. Por la etiopatogenia de origen específico es menester subrayar la importancia de definir claramente los síndromes epilépticos (10-12).



### 1.3 Etiología

Tradicionalmente se han aceptado una serie de factores de riesgo para presentar síndromes epilépticos o epilepsias, producto de observaciones clínicas que aún requieren confirmación experimental, estudios clínicos controlados y verificación epidemiológica.

No siempre es fácil establecer las causas de las epilepsias, ya que se han determinado varias etiologías para las mismas. Entre las más comunes encontramos: traumatismos craneoencefálicos; enfermedad cerebrovascular; tumor cerebral; malformaciones congénitas; procesos infecciosos y neurocisticercosis.

Los factores perinatales de mayor incidencia de epilepsias se han encontrado en madres gestantes de más de 40 años de edad. Estos han sido significativamente más comunes en niños con crisis tónico-clónicas generalizadas que en los grupos control.

La frecuencia de crisis y los trastornos causantes de las mismas fluctúa entre un 4% después de meningitis bacteriana a un 55% en casos de hematoma espontáneo intracerebral. Un número diverso de lesiones puede ser el principal factor etiológico, además de uno o más factores contribuyentes. Los datos procedentes de estudios realizados en diferentes poblaciones de pacientes sugieren una etiología multifactorial, aunque no exista un estudio que defina con precisión estos factores. Cuando la etiología es considerada para todos los tipos de crisis, esta puede ser identificada en un 23.3%; como trauma, trastorno vascular, tumores cerebrales y anomalías congénitas (13-15).

Así, podemos afirmar que aún no existe consenso respecto al carácter etiológico de los factores tradicionalmente considerados como de riesgo.

#### 1.4 Diagnóstico.

Las crisis presentadas por algunos pacientes no siempre son epilepsias; así las manifestaciones epilépticas tienen que ser diferenciadas de otros síntomas paroxísticos que difieren respecto a su patogenia, pronóstico y tratamiento. El riesgo de recurrencia de crisis epilépticas específicas también se asocia a una enfermedad aguda (16-18). Para propósitos epidemiológicos, las crisis aisladas deberían ser discutidas separadamente de las epilepsias crónicas (19). Así, el diagnóstico de la epilepsia es 100 % clínico y está basado en una descripción detallada de los eventos experimentados por el paciente antes, durante y después de una crisis, y resulta más importante contar con un testigo que haya presenciado con atención la crisis. En vista de las implicaciones sociales y económicas de un diagnóstico erróneo necesita aumentar la precaución. Así la primera regla básica en torno a esto, es nunca hacer el diagnóstico sin evidencias clínicas con apoyo fidedigno (33). Lo anterior permitiría evitar errores graves, ya que niños con crisis parciales complejas han sido diagnosticados erróneamente como pacientes con crisis de ausencias; en cambio los niños que tienen crisis de ausencia con automatismos se han diagnosticado como crisis parciales complejas (21).

Hay varias razones para esta dificultad. Primero, las crisis epilépticas son síntomas de varias enfermedades y la heterogeneidad complica la identificación del caso. Segundo, el diagnóstico temprano es difícil o incierto en muchos casos, por lo tanto, éste puede ser demorado innecesariamente desde el principio de la enfermedad. Tercero, los pacientes con epilepsia pueden acudir con diferentes médicos especialistas (neurólogos, pediatras, médicos generales, etc.) hasta llegar a la diversidad de opiniones (22). Los resultados de un estudio epidemiológico en relación a la frecuencia de pacientes con otros trastornos paroxísticos diagnosticados y tratados como epilépticos, mostraron que el 24% de todos los casos diagnosticados como epilepsia, posteriormente no correspondían a esta enfermedad y 15% de todos los pacientes tratados con drogas antiepilépticas no tenían epilepsia. El rango calculado de prevalencia para enfermedades no epilépticas tratadas como epilepsia fué de 83/100,000 para el total de una población con edad promedio de 15 años. Así los pacientes con síndromes diferentes a la epilepsia no respondieron a las drogas antiepilépticas, así mismo se encontraron sometidos a polifarmacoterapia (23).

Por lo cual, no es habitual obtener el beneficio de la información procedente de un testigo fidedigno. El paciente epileptico post-crítico frecuentemente no puede aportar

información útil y los detalles del examen clínico inmediato no muestran anormalidades. El diagnóstico de la epilepsia fundamentalmente se realiza con los datos clínicos; sin embargo, es necesario el EEG, ya que proporciona un medio importante de investigación neurofisiológica que contribuye para lograr el diagnóstico correcto y diferenciar la epilepsia de otras causas que alteran el estado de conciencia, tales como seudocrisis histéricas, síncope, arritmia cardíaca, hipoglucemia y amnesia global transitoria. Además, la selección de la mejor terapia necesita un diagnóstico preciso del tipo de crisis desarrollada por el paciente epiléptico (20).

En razón de lo anterior, han surgido métodos de diagnóstico más sofisticados. Entre los más importantes podemos mencionar el registro simultáneo electrocorticográfico y EEG (24), la magnetoencefalografía, que localiza la región epileptogénica anterior a una cirugía removible (25) y la combinación de EEG con un video registrador, han proporcionado una información valiosa acerca de las crisis parciales complejas, estatus psicomotor, crisis de ausencias (pequeño mal), crisis psicogénicas y crisis que han sido difíciles de clasificar y también ha surgido información en relación de los niveles de drogas anticonvulsionantes con respecto a la frecuencia de crisis epilépticas (20).

Podemos concluir que es muy importante diferenciar las crisis epilépticas de otras con características parecidas ya que el pronóstico y la elección de medicamentos son diferentes.

### 1.5 Tratamiento.

El objetivo principal en el tratamiento de cualquier enfermedad es la restauración del paciente a una salud completamente normal. Debido a que las epilepsias, por definición implican la recurrencia de crisis, la evolución crónica generalmente es durante la vida del paciente. Las lesiones del cerebro o anormalidades de otros sistemas que ejercen influencia sobre la función cerebral, están presentes en más de la mitad de los pacientes epilépticos. El tratamiento de éstos trastornos primarios pueden prevenir la recurrencia de crisis o reducir notablemente su frecuencia. Para la mayoría de las personas con epilepsia, las crisis tienden a recurrir intermitentemente desde el principio hasta el final de la vida, a menos que se prevengan por una terapia antiepiléptica, con la finalidad de controlar o prevenir las descargas anormales de neuronas sin interferir con las funciones normales del organismo (24).

Para iniciar un tratamiento con fármacos antiepilépticos, es necesario diferenciar los tipos de crisis, así como la evolución de las enfermedades que dan origen a las crisis epilépticas. Por lo tanto el diagnóstico debe ser preciso para evitar la prescripción de medicamentos eficaces contra Petit Mal y que no actúan sobre crisis focales y medicamentos eficaces contra el gran mal y no actúan sobre las crisis generalizadas no convulsivas. La prescripción de medicamentos antiepilépticos puede ser mejorada mediante una dosificación adecuada de acuerdo al peso corporal, la distribución diaria de la administración del fármaco según su vida media y la consideración de posibles interacciones entre medicamentos. Por lo anterior, es necesario considerar para elegir un medicamento anticonvulsionante: eficacia, toxicidad y costo (25,26).

Los riesgos de reacciones adversas y toxicidad crónica incrementan cuando los medicamentos antiepilépticos se administran como polifarmacoterapia, en lugar de hacerlo como monofarmacoterapia (26). La preocupación por la toxicidad de los antiepilépticos ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la racionalización del tratamiento antiepiléptico, que ha permitido detectar y prevenir muchos efectos tóxicos tanto agudos como crónicos de estos fármacos. Algunas veces los efectos colaterales de drogas antiepilépticas y sus consecuentes reacciones farmacológicas sólo se presentan cuando la dosis es alta ocasionando un incremento en nivel en plasma sobre el llamado rango terapéutico, aunque algunas veces esto ocurre cualquiera que sea la dosificación usada (27,28).

El tratamiento de los diferentes tipos de crisis es uno de los grandes avances en neurología. No obstante algunos pacientes con crisis parciales complejas desarrollan una vida normal con sus crisis completamente controladas, la proporción es relativamente pequeña en comparación con el total. Es por ésto, que la profilaxis debe ser más adecuada a situaciones en que las crisis presentan una probabilidad de volverse a repetir y así controlar más la morbilidad y mortalidad de los pacientes epilépticos (29,30).

Un paciente con epilepsia tiene un serio problema, tanto desde el punto de vista psicológico, como económico, educacional y social. Cuando su tipo de epilepsia no puede ser controlado médicamente, le ocasiona una invalidez para realizar parte de las actividades importantes de su vida. Mientras no llegue el día en que se descubra la verdadera causa de la epilepsia y se encuentre el tratamiento médico que controle definitivamente las crisis, la cirugía seguirá siendo un recurso valioso para curar un 4% de éstos pacientes (31). Pese a que la evaluación de un paciente para cirugía constituye un proceso complicado. Una vez realizado el diagnóstico, es posible determinar las condiciones quirúrgicas óptimas para localizar la parte del cerebro involucrada, teniendo en cuenta que no sean áreas corticales que corresponden a sistemas motores o sensitivos primarios. Por lo anteriormente indicado al referir un paciente para éste tratamiento queda implícito la participación de todo un equipo de neurólogos, electroencefalógrafos, cirujanos y neurosicológicos comprometidos en realizar la decisión más precisa, que beneficie al paciente (32,2).

## 2. MODELOS EXPERIMENTALES DE CRISIS EPILEPTIFORMES.

### 2.1 Tipos y Clasificación

Actualmente los modelos animales se clasifican para: crisis parciales simples agudas, crisis parciales crónicas, crisis parciales complejas, crisis generalizadas tónico-clónicas, crisis de ausencia generalizadas y modelos animales de status epilépticos; cada uno de estos representados por diferentes tipos (ver tabla I, obtenida de la referencia No. 34) como se cita a continuación.

#### a) modelos para crisis parciales simples agudas

Los modelos en ésta categoría son análogos de lesiones corticales agudas principalmente por descarga de crisis, tal como puede ocurrir en un absceso intracraneal, trauma o hematoma. En lesiones clínicas tales como éstas pueden existir crisis inmediatas, en seguida un periodo latente para el desarrollo de crisis crónicas recurrentes, aparentemente espontáneas. No obstante, los experimentos en los modelos agudos pueden ser complicados en un sitio especial experimental. El método más popular para estudiar crisis parciales simples (focales) ha sido la aplicación de un convulsionante tóxico. La penicilina, se descubrió como un convulsionante tóxico durante procesos neuroquirúrgicos en que fue aplicada al cerebro para prevenir infecciones (34).

La abstinencia o retirada de GABA, constituye un interesante modelo para crisis focales subagudas. Este puede ser producido por la administración de GABA utilizando una microagujera, en el interior de la corteza motora de mandriles por 7 días. Pero en el momento de cesar la infusión focal se presentan espigas EEG y espigas de onda provenientes de la corteza motora, acompañadas por automatismos y mioclonus de los miembros posteriores (34).

#### b) Modelos para crisis parciales crónicas

Los modelos más válidos y realistas para éste tipo de epilepsias son los que emplean implantación de metales en cerebro para generar un estado de crisis parciales simples "espontáneamente" recurrentes. El prototipo de éste grupo de modelos es el gel de hidroxido de alumina. El mecanismo de acción consiste (35), en que la crema de alúmina entre en contacto con un volumen de neuronas en el SNC conteniendo cuerpos celulares y dendritas. Así, en la corteza cerebral ésta puede ser colocada en el espacio subaracnoideo o

**TABLA I**

**MODELOS EXPERIMENTALES DE CRISIS EPILEPTIFORMES**

<b>PARCIALES SIMPLES AGUDAS</b>	<b>GENERALIZADAS TONICO-CLONICAS</b>	<b>COMPLEJAS PARCIALES</b>
<b>CONVULSIONANTES TOPICOS</b>	<b>GENETICOS</b>	ACIDO KAINICO
Penicilina	Fotosensibilidad en monos	TOXINA TETANICA
Bicuculina	Crisis audio-genicas en ratones	INYECCION INTRA LOBULO TEMPORAL
Picotoxina	Susceptibilidad genetica en ratas	KINDLING
Estricnina	<b>ELECTROESTIMULACION SUPRANAXIMA</b>	<b>CORTES CEREBRALES</b>
Colinergicos	<b>CONVULSIONANTES QUIMICOS</b>	Cortes de hipocampo en roedor
Anticolinergicos	Pentilene-tetrazol	Preparaciones de celulas aisladas
Otros	Bemegrade	Neurocirugia de tejido humano
<b>ESTIMULACION ELECTRICA AGUDA</b>	Picotoxina	<b>AUSENCIA GENERALIZADAS</b>
Separacion-GABA	Bicuculina	ESTIMULACION TALAMICA
Disecion de neocorteza cerebral	Sulfoximida metionina	FOCO CORTICAL BILATERAL
<b>PARCIALES SIMPLES CRONICAS</b>	Penicilina	PENICILINA SISTEMICA
<b>IMPLANTACION DE METALES CORTICALMENTE</b>	Otros	GAMA-HIDROXI-BUTIRATO
Hidroxido de Aluminio	<b>ALTERACIONES METABOLICAS</b>	AFECCION INTRAVENTRICULAR
Cobalto	Hipoxia	<b>MODELOS GENERALES DE RARIAS</b>
Tungsteno	Hipoalbumemia	
Zinc	Oxigeno hiperbarico	<b>ESTATUS EPILEPTICUS</b>
Hierro	Hipercapbia	LITIO-POLICARPINA
<b>LESION CRIOGENICA</b>	Uremia	COBALTO-HOMOCISTEINA
<b>INYECCION DE GANGLIOSIDOS ANTICUERPOS</b>	Retiro de farmacos	ESTIMULACION RECURRENTE
<b>EPILEPTOGENESIS SISTEMICA FOCAL</b>	Alta temperatura	

(Obtenida de la referencia No. 34)

inyectado intracorticalmente. No existe evidencia para indicar que las crisis pueden ser inducidas cuando la alúmina se restringe a la materia blanca. En una preparación típica, se aplica quirúrgicamente hidróxido de alúmina al 4% en la neocorteza expuesta de mono con pocos sitios adyacentes. Crisis espontáneas y recurrentes generalmente empiezan de 1 a 2 meses después de la inyección y persisten por varios años. Estas mismas crisis son similares a las crisis parciales simples en humanos, con espasmos rítmicos de una extremidad o del lado opuesto a la lesión del aluminio y ocasionalmente evoluciona hacia crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas (34).

#### c) Modelos para crisis parciales complejas

Estas crisis generalmente surgen del área límbica, incluyendo amígdala, hipocampo, y en menor proporción neocorteza temporal o estructuras extratemporales. La separación de modelos para crisis parciales complejas y crisis parciales simples es artificial, dado que la distinción depende más en la parte del cerebro en que se aplica la sustancia irritante que en las diferencias intrínsecas del modelo. Sin embargo los modelos para crisis parciales complejas recientemente han generado una atención considerable (34).

#### d) Modelos para crisis generalizadas tónico-clónicas

Estos los podemos dividir en 4 grupos principalmente:

- 1.- Genéticos
- 2.- Electroestimulación supramáxima
- 3.- Alteraciones metabólicas
- 4.- Convulsionantes sistémicos

#### GENETICOS

No hay buenos modelos animales para crisis primariamente generalizadas y tónico-clónico espontáneamente recurrentes. Esto se debe a que la epilepsia idiopática de gran mal muestra un componente genético, los investigadores han intentado desarrollar modelos de linajes genéticamente aberrantes que incluyen monos, perros, gerbil, ratones, ratas y moscas de la fruta.

#### ELECTROESTIMULACION SUPRAMAXIMA (EESM)

Este método es sin duda el mejor estudiado y más usado para inducir crisis en animales. Desde 1870 se conoce que las descargas eléctricas en animales les ocasiona crisis.



Swinyard ha revisado en detalle las modernas técnicas del modelo EESM. La electricidad puede ser aplicada por vía de sujeción de orejas o por colocación de los electrodos en la córnea, usando también corriente constante o voltaje constante en sistemas (34). Este modelo evalúa la capacidad de las drogas para prevenir la extensión tónica de los miembros posteriores inducida eléctricamente en ratones y ratas. Este modelo ha sido mostrado en relación con la capacidad para prevenir eficazmente crisis parciales y tónico-clónico generalizadas en el hombre (1).

#### ALTERACIONES METABOLICAS

En la práctica clínica reconocemos que varias alteraciones metabólicas pueden conducir al desarrollo de crisis incluyendo hipoxia, hipoglucemia, uremia, deprivación de una droga e hipertermia. Estas condiciones en general no han sido usadas para estudiar mecanismos de las epilepsias porque usualmente provocan otros trastornos del SNC en relación con el modelo empleado. Por otra parte, se han utilizado cambios metabólicos, tales como: oxígeno hiperbárico, hipercapnia y retiro de drogas, cambios para inducir crisis generalizadas.

#### CONVULSIONANTES SISTEMICOS

Numerosos compuestos químicos pueden inducir crisis generalizadas cuando se administran sistemáticamente. Entre los de mayor interés encontramos las crisis epileptiformes inducidas con pentilenotetrazol (PTZ), L-glutamato monosódico, penicilina, picrotoxina, bicuculina, estriquina y homocisteína. Dichos convulsionantes químicos son convenientes para el examen de anticonvulsionantes (34).

Refiriendose específicamente al L-glutamato monosódico, éste puede producir convulsiones en ratas adultas. Administrado intraperitonealmente se presenta un estado preconvulsivo caracterizado por somnolencia, hipersalivación, tremor espástico, actividad masticatoria y de acicalamiento compulsivo, medios giros, giros completos y carrera vigorosa. Estas conductas estereotipadas se presentan con un patrón dependiente de la dosis. El periodo convulsivo se inicia de 30 a 120 minutos después de la inyección del L-glutamato-monosódico e incluye de 1 a 5 crisis tónico-clónicas, con una duración promedio de 13 a 50 segundos cada una.

Respecto a los mecanismos de producción de las crisis, no hay información que los defina con precisión; sin embargo, las evidencias parecen indicar un probable desequilibrio entre los sistemas excitatorios e inhibitorios en el encéfalo, ya que el L-glutamato es un neurotransmisor

excitatorio central y el sustrato para la síntesis del ácido gamma aminobutírico, conocido neurotransmisor inhibitorio (3).

e) Modelos para crisis de ausencia generalizadas

Las ausencias se caracterizan clínicamente por la interrupción en la marcha, pérdida parcial o total del estado de conciencia y espigas onduladas concurrentes de 3-4 s en el EEG. Ningún modelo animal imita esta condición; sin embargo han provisto aproximaciones útiles la estimulación talámica, daño cortical bilateral, penicilina sistémica, gama-hidroxitirato y modelos genéticos en roedores.

f) Modelos animales de status epilépticus

Ciertas cuestiones para investigar requieren modelos de crisis recurrentes o estados epilépticos. Muchos de los convulsionantes químicos capaces de producir crisis -por ejemplo, ácido kaínico, N-metil-D aspartato, fluroetilo, bicuculina y PTZ- pueden también producir estados epilépticos cuando se administran "grandes cantidades" a roedores. Los cuales, si no reciben tratamiento, estas administraciones, frecuentemente son letales. Un modelo recientemente popularizado de estado epiléptico, es el modelo litio-policarpina (34).

## 2.2 Ventajas y Limitaciones

En la actualidad no existe un modelo ideal para contestar todas las dudas en torno a las epilepsias. Algunas circunstancias, por ejemplo; el tamizaje de drogas anticonvulsionantes requiere bajo costo y conveniencia.

Los modelos muestran mecanismos de crisis, no necesariamente mecanismos de epilepsia. El hecho de que el EEG y la ilustración conductual de un modelo se observe similar a un tipo de crisis clínica, no significa que la patofisiología es la misma.

Algunos modelos pueden producir muchos modelos de epilepsia. La penicilina administrada en varias formas puede semejar epilepsia parcial simple, mioclónica generalizada, tónico-clónica generalizada y crisis generalizadas de ausencias. Haciendo referencia al modelo para crisis parciales simples agudas existen varias desventajas para este, entre las que podemos citar, efectos idiosincráticos de algunas drogas, es decir, es eficaz para un modelo y no para los otros. Aquí es posible encontrar un foco epileptogénico con mayor facilidad que en condiciones de epilepsia clínica, donde el borde del tejido epileptógeno "implicado" y tejido "normal" es difícil de diferenciar. Además se necesita la anestesia para lograr la preparación animal, en cuyo caso los efectos de la anestesia pueden interferir el experimento. Por otra parte estos modelos terminan en minutos u horas y no aparecen crisis recurrentes.

A pesar de lo anterior bastante del conocimiento actual sobre las epilepsias es derivado de modelos animales. Una consecuencia práctica de utilizar los modelos animales ha sido el desarrollo de drogas anticonvulsionantes. Una variedad de modelos son usados para el tamizaje de estas drogas pero ha sido difícil predecir eficazmente y con seguridad cuales son particulares para un tipo de crisis con los modelos. Cientos de drogas han sido encontradas efectivas contra uno o más modelos animales en la pasada década, pero ningún agente nuevo ha logrado el mercado durante la última década, excepto el vigabatrim. Esta observación muestra la complejidad de las epilepsias, la necesidad de disponer de mejores modelos y un mejor entendimiento de los modelos actualmente utilizados (34).

## II ANTECEDENTES PARTICULARES

### 1. MODELO PARA CRISIS GENERALIZADAS TONICO-CLONICAS CON LA ADMINISTRACION DE PENTILENOTETRAZOL (PTZ).

#### 1.1.- Generalidades

Entre los inductores químicos de convulsiones, el pentilenotetrazol (PTZ) es el agente prototipo de esta clase de inductores sistémicos, por lo cual se clasifica dentro de los modelos útiles para inducir crisis tónico-clónico generalizadas. El PTZ es un derivado tetrazólico con acciones convulsivas reproducibles en ratones, ratas, gatos y primates cuando se administra por vía parenteral (i.p.) (tabla 2, obtenida de la referencia No. 35) (34).

El PTZ fué sintetizado por Schmidt (1924), y su acción convulsiva fué observada por Hildebrandt (1926), transformandose pronto en el convulsionante químico más ampliamente usado. El uso de convulsionantes administrados sistemáticamente tiene la ventaja de su distribución a todas partes del cerebro, consideración que es particularmente importante en estudios neuroquímicos. La importancia de un proceso epileptogénico en el humano es difícil de evaluar y debe ser considerado en relación al tipo de convulsionante empleado ya que los diferentes tipos indudablemente actúan a través de diversos mecanismos. No obstante, algunos convulsionantes son antagonizados por drogas que representan un valor terapéutico en epilepsia humana; así los focos epileptogénicos en pacientes epilepticos pueden ser activados con pequeñas dosis de compuestos análogos al PTZ. Estos hechos pueden indicar la relevancia del estudio de las epilepsias con el uso de drogas convulsivas (35).

Se ha descrito ampliamente la secuencia de las crisis inducidas por PTZ. Tres fases discretas constituyen la secuencia de crisis por PTZ, y consisten en: MIOCLONUS, definido como un estiron repentino de todo el cuerpo, CLONUS, manifestado por espasmos a menudo seguidos por estupor ó posición poco habitual, y un componente usualmente letal, la EXTENSION TONICO-CLONICA DE LOS MIEMBROS POSTERIORES (36).

Hasta el presente, el mecanismo de acción de PTZ es parcialmente conocido (34). Aunque existen convulsionantes más potentes que el PTZ, la ventaja que este tiene sobre los demás es su elevada solubilidad en agua. A dosis bastante altas el PTZ actúa en todas partes del SNC, pero la región más sensible es la corteza cerebral. También se ha referido

al PTZ como un "convulsionante" que actúa sinápticamente con la implicación que activa directamente las sinapsis excitatorias, en contraposición a la acción bloqueadora de la estriquina en las sinapsis inhibitorias. El mecanismo de acción aún permanece inexplicable (35). De manera semejante, a nivel sináptico, el PTZ parece interactuar con el complejo: receptor GABA-benzodiazepina-ionoforo de cloro, presumiblemente mediante algún mecanismo que disminuye la potencia de inhibición y conduce a la crisis. Recientemente se demostró el papel importante de los cuerpos mamilares, talámicoanterior y regiones mamilotlámicas en la mediación de las crisis inducidas por PTZ en ratón y cuyos (34).

Por lo anterior, este modelo es el más usado para evaluar la acción de compuestos anticonvulsionentes. Al modelo de PTZ se le ha comparado con el modelo de EESM en cuanto a la similitud y diferencias en el transcurso de la crisis, así como también por su uso en la evaluación de drogas anticonvulsionantes (37). De este modo, algunas drogas efectivas contra crisis por EESM, tales como fenitoina y carbamazepina, no son efectivas contra crisis inducidas por PTZ (34).

La alta mortalidad observada después de las crisis por PTZ probablemente se deba a la combinación de factores que incluyen depresión marcada de los centros medulares vitales por la alta concentración persistente de PTZ circulante, hipoxia y fatiga, como consecuencia de la crisis inicial y las recurrentes (37).

## 1.2 Dosis y vía de administración.

Cuando el PTZ se administra por vía intravenosa (i.v) en soluciones al 1% en ratones, la dosis umbral para crisis clónicas es alrededor de 50 mg/Kg y para crisis tónico-clónicas es de 90 mg/Kg. La administración subcutánea de PTZ ocasiona crisis clónicas en 97% de animales con dosis de 85 mg/Kg en ratones y 70 mg/Kg en ratas (tabla II) (34,35).

**TABLA II**  
**DOSIS CONVULSIVA DE PTZ EN DIFERENTES ESPECIES ANIMALES**

DROGA	ANIMAL	DOSIS CONVULSIVA (mg/Kg)	PERIODO DE LATENCIA	OBSERVACIONES
PTZ	RATON	85 s.c.	-	CRISIS EN 97%
	RATON	50-75 i.p.	1-3 MIN	
	RATA	70 s.c.	-	CRISIS EN 97%
	RATA	40-70 i.p.	-	
	GERBIL	60-70 i.p.	4-15 MIN	
	CDNEJO	15-25 i.v.	9 SEC	
	GATO	20-40 i.v.	-	
	PERRO	25-30 i.v.	8-20 SEC	ANIMAL BAJO MORFINA
	MONO	8.5-29 i.v.	-	UMBRAL

(Obtenida de la referencia No. 35).

### 1.3 Antiepilepticos efectivos contra crisis FTZ: ácido valproico y fenobarbital.

#### ACIDO VALPROICO (AVP).

El ácido valproico es un fármaco anticonvulsionante interesante, por que además de su introducción reciente a la terapéutica (1962-1978), es un agente muy distinto de los otros antiepilepticos, tanto en su estructura química como en su empleo clínico.

Este ácido incoloro fué sintetizado por Burton en 1882 y hasta 1962 no se le conocía algún efecto terapéutico. Fué cuando éste compuesto se utilizó como solvente de algunos derivados quelinos para probar sus propiedades farmacológicas que un grupo de investigadores franceses encontró que eran muy efectivos para bloquear las convulsiones inducidas por FTZ. Sin embargo, en estudios subsecuentes se comprobó, que el efecto se debía al solvente. En 1964, Carraz efectuó los primeros estudios clínicos con éste antiepileptico y se introdujo comercialmente primero en Francia en 1967 y fué autorizado su empleo en Estados Unidos hasta 1978. Desde entonces, su utilización se ha ampliado rápidamente y su descubrimiento fortuito ha sido de trascendencia en el tratamiento de la epilepsia primaria generalizada, sobre todo en aquella de tipo ausencia (3).

Por otra parte, terapéuticamente el ácido valproico ha sido asociado con hepatotoxicidad manifestada con disfunción hepática reversible o irreversible. Los estudios clínicos así como los experimentales han revelado varias anomalías bioquímicas en el hígado relacionadas con el ácido valproico: inhibición de la  $\beta$ -oxidación y síntesis de ácidos grasos, así como inhibición de la gluconeogénesis, síntesis de urea, fosforilación oxidativa y el sistema de degradación de la glicina (39).

Existen numerosas investigaciones que confirman que el ácido valproico posee actividad anticonvulsiva en una amplia variedad de condiciones experimentales. Este fármaco protege efectivamente contra convulsiones inducidas por: FTZ, bicuculina, estriquina, penicilina, etc.; así mismo, protege contra estimulación sensorial (auditiva y visual), factores físicos (descargas eléctricas, lesiones inducidas por frío, etc.), Kindling, etc. Su poder anticonvulsionante se manifiesta en diferentes especies animales (rata, ratón, perro, gato, etc.). El ácido valproico se absorbe rápidamente tanto en el hombre como en animales de experimentación. El nivel óptimo de concentración en sangre se logra en 1 a 2 horas. En las ratas se ha observado que la



dosis efectiva es 20 mg/Kg de peso en una concentración de 10 mg/ml (3,38).

#### FENOBARBITAL (FEN).

El fenobarbital se ha utilizado ampliamente como hipnótico. La acción antiepiléptica del fenobarbital fue descubierta por Hauptman en 1912, al observar que los pacientes epilépticos con tratamiento hipnótico presentaban crisis con menos frecuencia. Su utilización terapéutica se amplió con rapidéz y fué el antiepiléptico principal en el tratamiento de la epilepsia hasta que se descubrió la DFH-Na en 1937. El fenobarbital se utiliza aún ampliamente a pesar de tener efectos sedantes y presentar cierto grado de toxicidad (3).

La ruta de administración del fenobarbital es generalmente oral, y los primeros sitios de absorción son el estomago y el intestino delgado. El fenobarbital es un ácido débil con un pKa de 7.4, siendo no ionizado por las secreciones gástricas ácidas, por lo cual es capaz de pasar a través de los lípidos de las membranas. No obstante, el grado de acidéz gástrica varía ampliamente, especialmente durante la alimentación y estados de ansiedad. Hoy día se acepta que el fenobarbital se absorbe casi totalmente por el tracto gastrointestinal y la velocidad de absorción está determinada además por la plenitud del estomago, velocidad de vaciamiento y tránsito intestinal (39,3).

Actualmente, la actividad anticonvulsionante de un compuesto desconocido se mide a través de un proceso de tamizaje. En un estudio realizado por Garzón P. y col., reevaluaron el fenobarbital a la acción de PTZ, demostrando que en ratas macho de la cepa Wistar con una dosis de fenobarbital de 12 mg/Kg a una concentración óptima del medicamento (15 mg/ml), en la 6a hr. las ratas quedaron protegidas casi en un 100% a la acción de PTZ. Considerando este tiempo el nivel óptimo de concentración del fenobarbital en sangre para una eficiente protección (40).

## 2. MODELOS CON SOLVENTES.

Como se mencionó anteriormente, existe una gran cantidad de modelos experimentales de crisis epileptiformes, sin embargo, el uso de solventes orgánicos como agentes inductores de crisis convulsivas es poco conocido; así algunos solventes orgánicos, utilizados como anestésicos inhalados en el humano inducen una actividad clínicamente identificable con algún tipo de crisis epiléptica (41). Paradojicamente, a muchos de éstos compuestos, también se les ha demostrado propiedades anticonvulsivas (42,43). Con el Enflurano ó metilfluoreter se ha reportado en animales de experimentación (perros fundamentalmente), movimientos anormales consistentes en el temblor de grupos de músculos y aún actividad tónico-clónica, observados en las primeras evaluaciones clínicas del mismo (44,45). En humanos, los registros EEG en personas no epilépticas demostraron actividad epileptiforme (46,47) y patrones de crisis de gran mal posteriormente a la inhalación de Enflurano (48). Estos hallazgos, han sido confirmados en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, durante registros tanto electrocorticográficos (49-51), como con electrodos profundos (52). Por otra parte, en 10 voluntarios sanos, los patrones de crisis de gran mal fueron provocados por estimulación auditiva, visual y táctil a concentraciones ambientales de Enflurano de 3 al 6% (53).

Tanto en personas epilépticas (52) como no epilépticos (54), la profundidad de la anestesia con Enflurano, se caracteriza por la presencia de espigas de alto voltaje, con el subsecuente desarrollo de ondas espiga-actividad de espigas y crestas con periodos intermitentes de repentina supresión.

La actividad de crisis post-operatoria relacionada con la administración de Enflurano, también ha sido reportada (52). Estas crisis pueden presentarse en el periodo post-anestésico inmediato (55-58), durante la cirugía (59) y hasta en los 3 a 9 días después de la anestesia (60,61). En pocos casos, los pacientes fueron epilépticos ó con historia familiar de trastornos convulsivos (58).

El Isoflurano, otro éter halogenado que cuando se administra solo, no produce actividad de crisis registrable EEG ó clínicamente en pacientes anestesiados. Sin embargo, en los de crisis motoras relacionados con Isoflurano, coincide la administración simultánea de óxido nitroso (62-64), esos casos, se manifestaron movimientos mioclónicos anormales que comenzaron en el período trans-operatorio, prolongándose hasta el periodo post-anestésico temprano (62,63). En contraste a las convulsiones reportadas con

Enflurano, los EEG post-operatorios fueron normales en ambos reportes.

Por otra parte, tanto el benceno como el tolueno (65-66) inducen una actividad eléctrica de 20 a 25 Hz en forma de husos en la amígdala del lóbulo temporal, acompañada de inquietud, polipnea, sialorrea, midriasis, lagrimeo, olfateo y ocasionalmente fibrilaciones de algunos grupos de músculos en gatos (65,66).

En adictos a tolueno y a otros solventes orgánicos (incluida la gasolina) donde debido a una inhalación crónica se presentaron efectos fisiológicos y toxicológicos tales como: euforia, excitación, depresión, alucinaciones, somnolencia y pérdida del estado de conciencia (67) a pesar de que en la mayoría de los casos los registros EEG fueron normales (67-68). Sin embargo, en estudios subsiguientes se demostró en trazos EEG en 10 de 17 pacientes intoxicados con solventes, encontrando que el 50% de ellos mostraron anomalías (69). No obstante, algunos de estos pacientes fueron admitidos al hospital principalmente por presentar signos y síntomas neuropsiquiátricos anormales, incluyendo crisis convulsivas, disnea, náuseas, somnolencias, etc. y no por intoxicación provocada por la inhalación de los solventes. Cabe hacer notar que las anomalías EEG desaparecieron después de varios días de hospitalización sin inhalación de "cemento".

Otro reporte, corresponde a un caso de intoxicación involuntaria, en donde un trabajador expuesto profesionalmente al éter presentó convulsiones (70).

### 3. ÉTER DE PETRÓLEO.

El éter de petróleo es la fracción de la destilación del petróleo refinado que hierve de 40 a 60°C. Este compuesto consiste ante todo de hidrocarburos del tipo alcanos, principalmente pentanos y hexanos. Es claro, incoloro, no fluorescente, líquido volátil, olor etéreo a petróleo, no solidifica en el frío. Los vapores mezclados con aire explotan si es encendido. Posee las siguientes propiedades: D.= 0.625-0.660; p.eb., 35-80°C; p.f. -73°C; p. de inflamación, -18°C; temperatura de autoignición 288°C; p.e., 0.634-0.660 (25/25°C). Es insoluble en agua; miscible con benceno, cloroformo, éter, tetracloruro de carbono y aceites excepto aceite de risino.

Se emplea principalmente como disolvente de grasas y ceras, así como medio de extracción, especialmente para drogas (71-73).

### III. JUSTIFICACION.

Una vez expuesto lo referente a modelos experimentales de crisis epileptiformes, nos percatamos que es necesario la investigación en la creación de nuevos modelos sistematizados para el estudio de las epilepsias así como para la identificación de nuevos compuestos con actividad anticonvulsionante y posteriormente aprovechables en la epilepsia humana. Así los nuevos modelos que surgen tienen que implicar resultados confiables, reproducibilidad, bajo costo, mayor semejanza con los diferentes tipos de crisis y con materiales de ejecución más accesibles para el estudio de las epilepsias.

La literatura cita algunos anestésicos que producen efectos colaterales semejantes a una crisis, pero no se ha tratado de establecer un modelo con dichos compuestos. Sin embargo, observaciones realizadas en la Unidad de Investigaciones Biomedicas de Occidente en la división de Bioquímica Farmacológica se han inducido crisis convulsivas producidas con éter de petróleo (bencina de petróleo). Dicha observación fué un caso de serendipia.

Extensas revisiones bibliográficas realizadas indican que no existen referencias al respecto. Por lo tanto el evaluar el éter de petróleo como un convulsionante para crisis generalizadas tónico-clónicas, se obtendrían resultados prospectivos para el establecimiento de un nuevo modelo animal de epilepsia, de material y metodología accesible, bajo costo, tiempo razonable, confiabilidad y establecer así, una nueva alternativa para la valoración de compuestos con posible acción anticonvulsiva.

#### IV. HIPOTESIS

Algunos solventes orgánicos utilizados como anestésicos producen convulsiones en humanos y algunos animales. El éter de petróleo, otro solvente orgánico, también presenta la capacidad de inducir crisis epileptiformes en ratas Wistar. Las crisis inducidas con PTZ en rata Wistar son inhibidas con FEN y AVP. Por lo tanto, las crisis producidas con éter de petróleo serán inhibidas con FEN y AVP si son semejantes a las crisis con PTZ en esta especie.

## V. OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar un nuevo modelo experimental de crisis epileptiformes utilizando éter de petróleo.

### OBJETIVOS PARTICULARES.

1.- Reconocer las condiciones de edad en rata Wistar macho en las cuales manifiesten convulsiones semejantes a PTZ con la inhalación de éter de petróleo

2.- Establecer las condiciones de volumen de éter de petróleo en la cámara, necesarias para que se induzca la convulsión tipo PTZ.

3.- Evaluar la acción anticonvulsionante del fenobarbital y del ácido valpróico en éste modelo alternativo de inducción de crisis epileptiformes.

## VI. MATERIALES Y METODOS.

### 1. MATERIAL BIOLÓGICO.

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar, con pesos entre 200-350 gr. Debido que a partir de 150 gramos las ratas pueden ser usadas experimentalmente en el tamizaje anticonvulsionante, además en esta etapa los animales son dóciles y fácil de manipular. También es importante emplear animales del mismo sexo con diferencias mínimas de edad y peso para minimizar la variabilidad biológica (79). Las ratas fueron mantenidas en condiciones de bioterio, con ciclos de 12 hrs luz/12 hrs oscuridad, a una temperatura de  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , con el 40 a 50 % de humedad relativa ambiental y alimentadas con CHOW PURINA para rata, "ad. libitum".

### 2. MATERIAL QUIMICO.

Eter de petróleo (HARLECO).  
Grasa siliconizada (MERCK).  
Fenobarbital (SIGMA).  
Acido valproico (SIGMA).  
Pentilenotetrazol (SIGMA).

### 3. METODOS.

#### A) Experimentos con éter de petróleo.

Los experimentos se realizaron en un desecador pyrex con capacidad volumétrica de 8 Lt ; el cual , se dividió en dos compartimentos por medio de la utilización alternada de dos bases durante el proceso experimental. Una de ellas, preparada con acrílico fué horadada regularmente con 8 agujeros perifericos de 3 cm de diámetro con separación de 3 cm entre ellos (base de hoyos grandes), y otra de porcelana con 1 orificio central de 3 cm de diámetro horadada regularmente con 105 hoyos de 8 mm de diámetro (base de hoyos pequeños). El compartimiento superior albergó al animal y el compartimento inferior contenía el éter de petróleo. En los bordes superiores del desecador se aplicó grasa siliconizada para un ajuste hermético de la tapadera de vidrio para preservar la saturación de la cámara con los vapores del éter de petróleo (fig. 1).

En primer lugar se procedió a establecer las condiciones experimentales necesarias hasta lograr inducir el mayor porcentaje de convulsiones en la rata y que estas fuesen semejantes a las inducidas con PTZ (PTZ +). Así se dividieron las ratas en tres grupos para cubrir la variable de peso



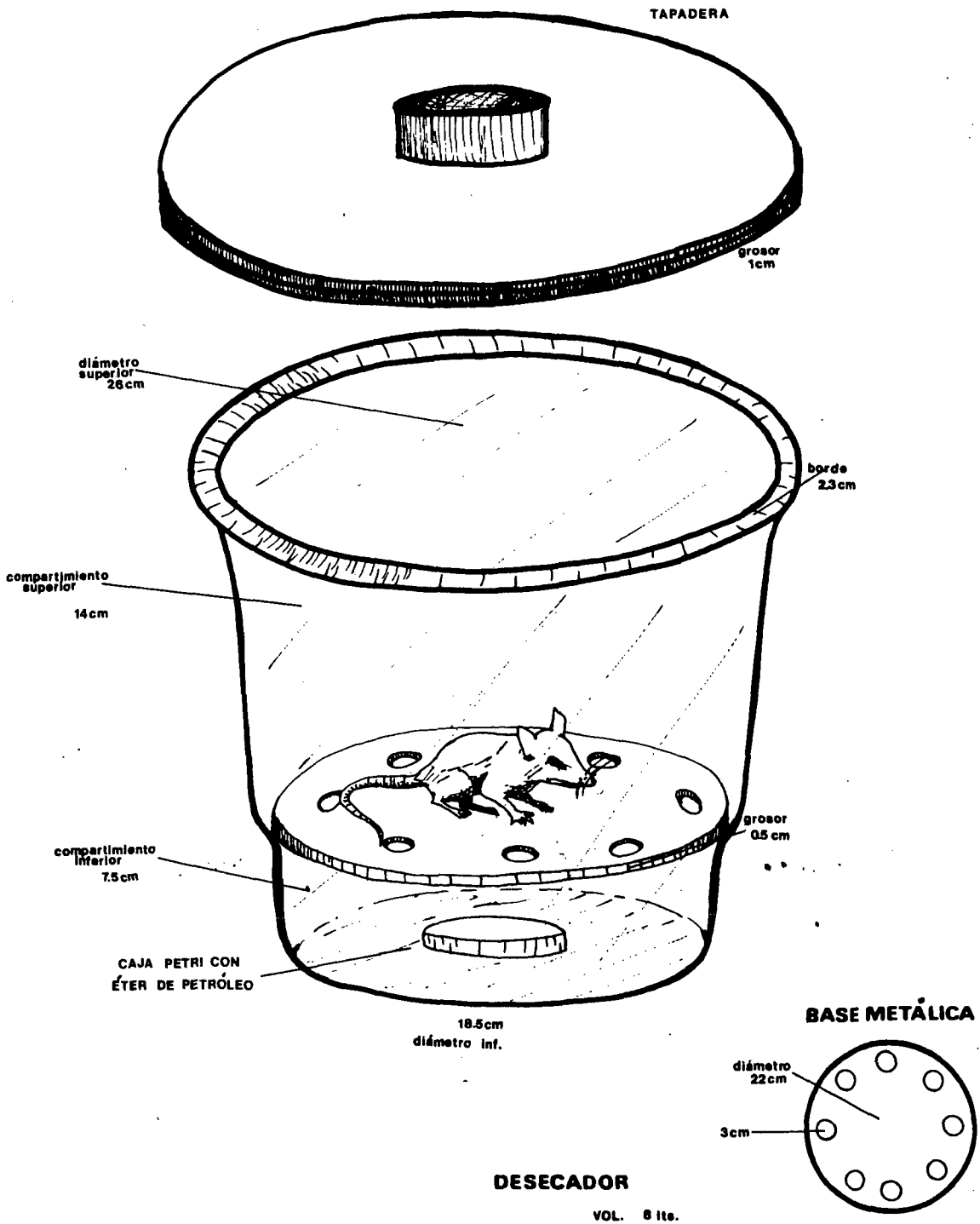


Fig. 1

corporal; a saber: (I) 200-249 gr; (II) 250-299 gr; (III) 300-350 gr. Se ensayaron diferentes condiciones de la cámara, en cuanto a: tipo de base utilizada, volumen de éter de petróleo y tiempo de saturación.

Se evaluaron las crisis al someter a los animales de los diferentes pesos a la inhalación de éter de petróleo hasta desarrollar la convulsión con: 15 ml de éter durante 10 y 15 min. de saturación; 20 ml de éter por 20 y 15 min. de saturación y 50 ml de éter por 15 min de saturación utilizando la base de hoyos pequeños. Así mismo, la base de hoyos grandes se utilizó en los tres grupos con 15 ml de éter durante 15 y 20 min de saturación de la cámara.

Además, para todas las condiciones ensayadas el éter fué restituido cada 3 ratas con el objeto de conservar un volumen uniforme y restituir el éter de petróleo perdido cada vez que se introdujo la rata en la cámara; así mismo se ensayaron diferentes intervalos de tiempo entre la salida y entrada de cada animal variando desde 1 a 7 minutos. Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo una campana de extracción a temperatura ambiente en los momentos de mayor estabilidad de la misma.

#### B) Experimentos con fenobarbital y ácido valproico.

Los efectos anticonvulsionantes del fenobarbital y ácido valproico fueron valorados en este modelo alternativo (utilizando las condiciones experimentales estandarizadas en el procedimiento anterior) al tiempo en que estos se encuentran en su máxima concentración en sangre, que son 6 y 2 hrs para el fenobarbital y ácido valproico respectivamente. Las ratas recibieron por vía oral, a través de una cánula metálica "ad hoc" dosis de 12 mg/kg para fenobarbital y 20 mg/kg para ácido valproico (dosis efectiva media en el humano) en experimentos separados. Los resultados obtenidos se compararon con la respuesta del fenobarbital y ácido valproico ante las crisis con PTZ.

#### C) Variables.

Las variables evaluadas en cada método fueron:

1.- tiempo de latencia: tiempo transcurrido desde que el animal se introdujo a la cámara hasta la presentación de convulsiones.

2.- tiempo de convulsión: el tiempo que dura convulsionando el animal.

3.- tiempo de incorporación: tiempo transcurrido desde que termina la convulsión hasta que por sí solo el animal se incorpora.

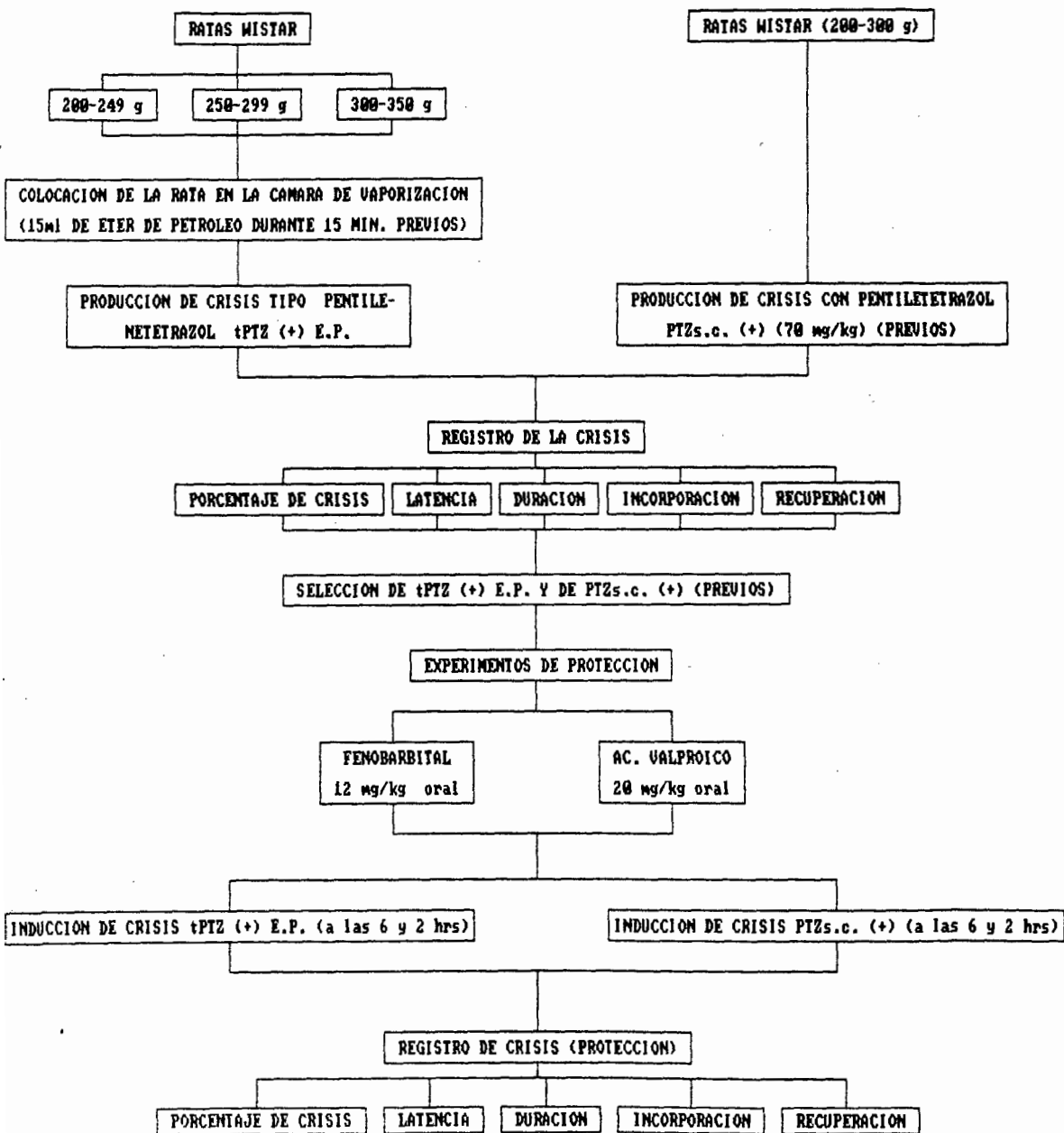
4.- tiempo de recuperación: tiempo transcurrido desde el momento en el que el animal se incorpora hasta presentar movimientos deambulatorios y conducta exploradora. (ver diseño experimental fig.2).

#### 4. ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis estadístico se efectuó con los resultados de estas variables, obteniendo la media aritmética y desviación estándar de cada una, con el objeto de realizar una prueba de chi cuadrada para variables cualitativas y un análisis de varianza y "t" de student entre e intragrupo, así como entre y dentro de los bloques para variables cuantitativas.

Fig. 2

## DISEÑO EXPERIMENTAL



## VII. RESULTADOS

Se utilizó el rango de peso entre 200 y 350 gr para las ratas, en base a que presentan las estructuras de su SNC definidas y maduras (como se mencionó en materiales y métodos). Se procedió a establecer la condición experimental ideal que produjera el mayor porcentaje de crisis tipo PTZ inducidas con éter de petróleo. Variando las condiciones de: volumen de éter de petróleo (de 15-30 ml); el tiempo de saturación de la cámara con éter antes de introducir al animal (de 10-20 minutos); el tipo de base utilizada dentro de la cámara (perforada con hoyos chicos u hoyos grandes); el tiempo transcurrido desde la salida y entrada de cada rata a la cámara (de 1-7 minutos); así como también la restitución del éter después de varios animales ensayados (de 2-5 ratas), se observó que el utilizar la base de hoyos grandes; 15 ml de éter de petróleo por 15 minutos de saturación; 7 minutos de intervalo desde la salida y entrada de cada animal (con el fin de reponer el éter perdido al sacar el animal de la cámara) y la restitución del éter después de experimentar con 3 ratas, resultó ser la condición óptima para obtener el mayor porcentaje de crisis tipo PTZ en los animales de experimentación.

Al utilizar, las anteriores condiciones en ratas wistar comprendidas en los rangos de peso antes mencionados se obtuvo de manera global que el 60 % de los animales experimentados (n=105) presentaron crisis tipo PTZ. Así mismo, se observó que con esta misma condición el 22.2 % de las ratas presentaron crisis tipo EESM y 11.1 % no manifestaron crisis epileptiformes con reflejos característicos (tabla III).

Los resultados con respecto a los grupos de peso que presentaron crisis tipo PTZ fueron los siguientes: grupo I de 200-249 gr (n=32) 46.6 % ; grupo II 250-299 gr (n=33) 51.5 % ; grupo III 300-350 gr (n=40) 62.5 % (fig. 3).

Del mismo modo, se comparó entre los tres grupos el tiempo de latencia, convulsión, incorporación y recuperación en las ratas que presentaron crisis tipo PTZ.

Respecto a la latencia, se observó que los animales que más tardaron en presentar la convulsión fueron aquellos cuyo peso se encontraba entre 250-299 gr (grupo II) ( $\bar{X}$ =4.22 minutos) y los animales que presentaron la convulsión más rápida fueron los más pequeños en peso (grupo I) con una media de latencia de 3.31 minutos. Los animales con mayor peso (grupo III) mostraron una latencia intermedia de 3.64 minutos. Las diferencias estadísticas entre los grupos experimentales fueron: I vs II ( $p < 0.001$ ); I vs III ( $p < 0.001$ ); II vs III ( $p < 0.001$ ) (fig. 4)

La duración de la convulsión inducida por el éter de petróleo, también fué variable en los grupos. Siendo mayor en el grupo III ( $\bar{X}=48.6$  segundos). En los grupos I y II el tiempo de convulsión promedio fué de 43.8 y 42 segundos respectivamente. Presentandose una diferencia significativa de  $p<0.001$  entre todos los grupos (fig. 5).

En cuanto a la incorporación, el grupo I fué el que más rápidamente tomó la posición de ortostatismo, desde que termina la convulsión inducida con el éter de petróleo ( $\bar{X}=2.38$  minutos). Para los grupos II y III fueron 2.82 y 2.77 segundos respectivamente. Observándose las siguientes diferencias estadísticas entre los grupos: I vs II ( $p<0.001$ ); I vs III ( $p<0.001$ ) y II vs III (No Significativa) (fig. 6).

Los animales que más rápidamente se recuperaron, es decir que restauran sus moviminetos deambulatorios normales, son los del grupo II, con un tiempo promedio de 2.3 minutos. El grupo I fué el que tardó más en recuperarse (3.67 minutos). El grupo III tardó 3 minutos. Observándose una  $p<0.001$  para los tres grupos al confrontarlos (fig. 7).

Finalmente en los experimentos de protección con anticonvulsionantes, el FEN mostró una acción anticonvulsiva más eficaz con respecto al AVF, ya que protegió en un 99% y un 71% las crisis inducidas con PTZ y éter de petróleo respectivamente. Contrariamente el AVF protegió un 18% las crisis inducidas con PTZ y presentó una acción nula en las crisis inducidas con éter de petróleo (fig. 8). No obstante a lo anterior, se observó con el AVF un aumento en el periodo de latencia a las crisis inducidas con éter de petróleo en un 24% (de 4.2 a 5.2 minutos), así como también un marcado aumento en la latencia de un 29.5% (17 a 22 minutos) a la acción de PTZ (fig. 9).

Conductualmente, el periodo de latencia de las crisis se caracterizó en todos los casos por: sacudidas mioclónicas junto con movimientos del globo ocular, inquietud, aumento de la frecuencia respiratoria, salivación, olfateo, finalmente las crisis convulsivas se manifestaron de manera tónico-clónica generalizada. Estas características conductuales también se observan en las crisis inducidas con PTZ.

Comparando los parámetros temporales, tenemos que el periodo de latencia en las crisis inducidas con éter fué en promedio de 3.7 minutos, mientras que en las crisis con PTZ se presentan en un tiempo promedio de 17 minutos. Por otra parte, la duración de la convulsión con éter fué en promedio de 50 segundos, tiempo semejante en ambos modelos; comparar los tiempos de incorporación y recuperación de las crisis inducidas con éter con los del modelo de PTZ, resulta

complicado, ya que el PTZ induce en la mayoría de los animales crisis recurrentes. Por lo que sólo señalaremos que el tiempo de incorporación y recuperación en las crisis con éter fué de 2.6 y 3 minutos respectivamente. También, cabe señalar que con ambos compuestos se pueden inducir crisis tipo EESM (caracterizadas por la extensión tónico-clónica de los miembros posteriores), con éter generalmente cuando los animales tardaban más de 5 minutos en convulsionar (sin saber con certeza el porqué), y en el caso de PTZ cuando se administran dosis elevadas, ocasionando con frecuencia la muerte del animal, fenómeno que no se observa con el éter de petróleo; pudiendo decir que el índice de mortalidad con éter de petróleo es muy bajo, comparado con PTZ que produce una mortalidad considerable, ya que con éter solamente hubo 3 ratas muertas de 105.

BLA III  
 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRANSURSO DE LOS EXPERIMENTOS PARA OBTENER LA CONDICION IDEAL.

CONDICIONES EXPERIMENTALES		n	BASE UTILIZADA	RESPUESTA			RANGO DE PESO (GRAMOS)	ALIMENTO	TIEMPO TRANSCURRIDO EN LA SALIDA DE UNA RATA Y LA EN- TRADA DE LA SIGUIENTE (MIN)
CANTIDAD DE SALIDA (ml)	TIEMPO DE SA- TURACION (MIN)			POS.	PTZ.	NEG.			
15	10	3	hoyos chicos	1	1	1	214-243	roedor	-
20	15	4	hoyos chicos	0	2	2	205-240	roedor	1
15	15	5	hoyos chicos	3	0	2	216-306	perro	2
15	15	7	hoyos chicos	1	3	3	232-305	roedor	2
20	20	8	hoyos chicos	3	4	1	217-234	perro	3
30	15	5	hoyos chicos	2	1	2	197-227	perro	3
15	15	6	hoyos grandes	1	2	3	218-245	perro	3
15	20	6	hoyos grandes	2	4	0	216-260	perro	3
15	20	4	hoyos grandes	3	1	0	264-296	roedor	3
15	15	18	hoyos grandes	4	12	2	240-305	roedor	7

PTZ  
 66%

TOTALIDAD DE EXPERIMENTOS REALIZADOS PARA LA OBTENCION DE LA CONDICION IDEAL.

15	15	105	hoyos grandes	27	63	15	200-350	roedor	7	PTZ total 66%
----	----	-----	---------------	----	----	----	---------	--------	---	------------------



# PORCENTAJE DE RATAS PTZ+ EN LOS DIFERENTES RANGOS DE PESO

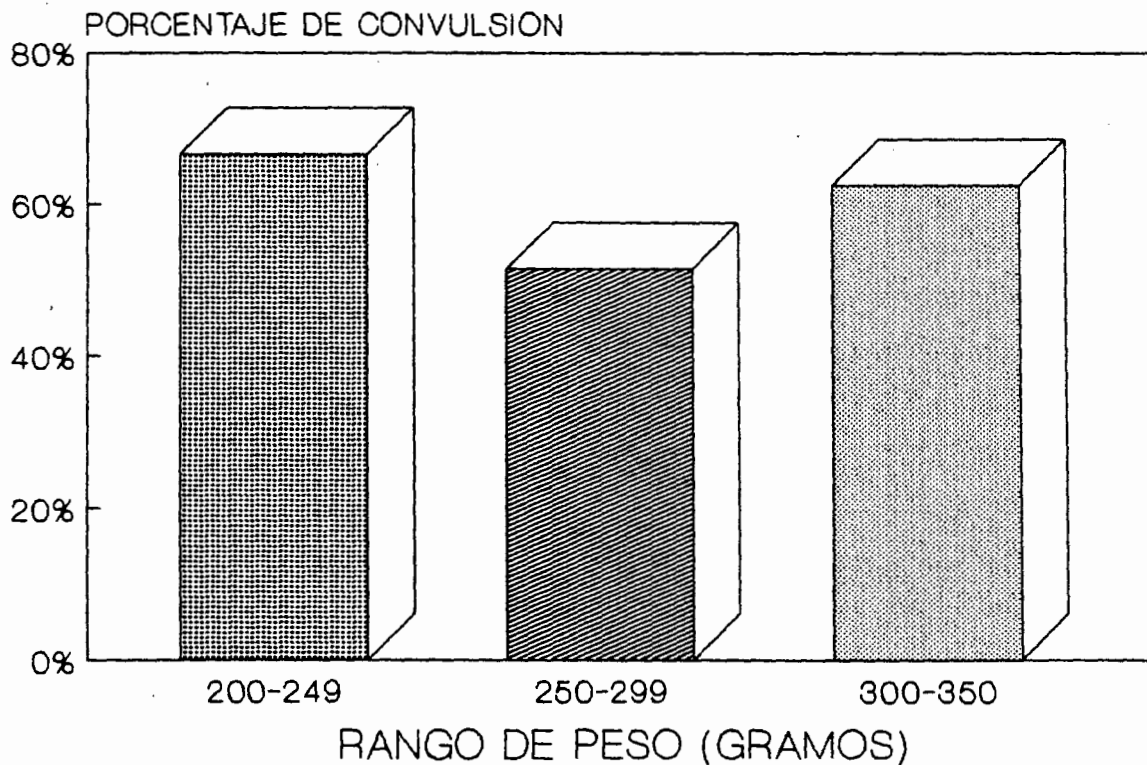


Fig. 3

# TIEMPO DE LATENCIA EN RATAS PTZ+ CON ETER DE PETROLEO POR RANGO DE PESO

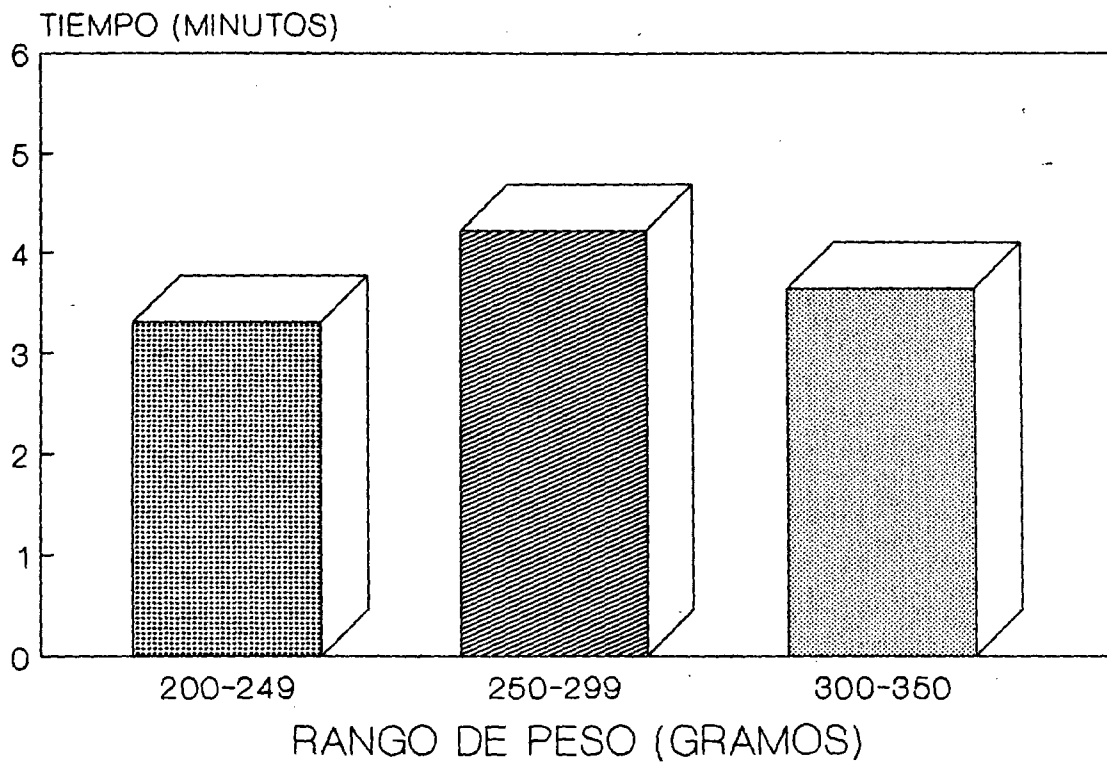


Fig. 4

# TIEMPO DE CONVULSION EN RATAS PTZ+ CON ETER DE PETROLEO POR RANGO DE PESO

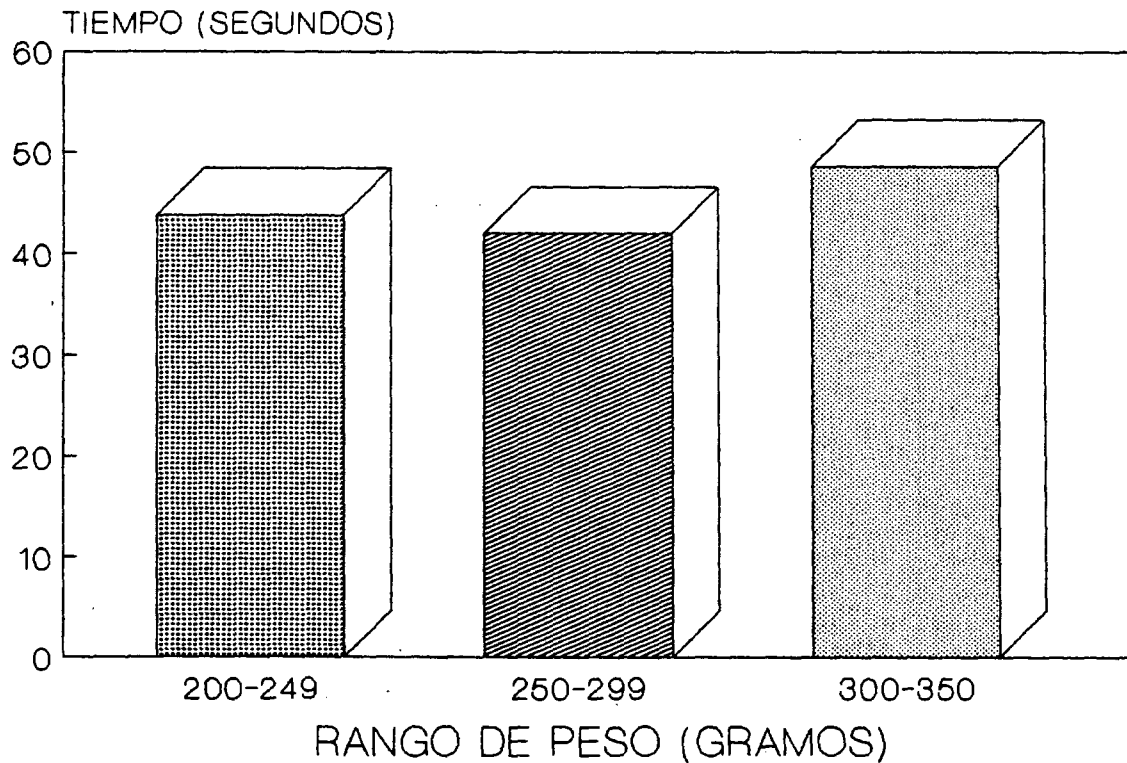


Fig. 5

# TIEMPO DE INCORPORACION EN RATAS PTZ+ CON ETER DE PETROLEO POR RANGO DE PESO

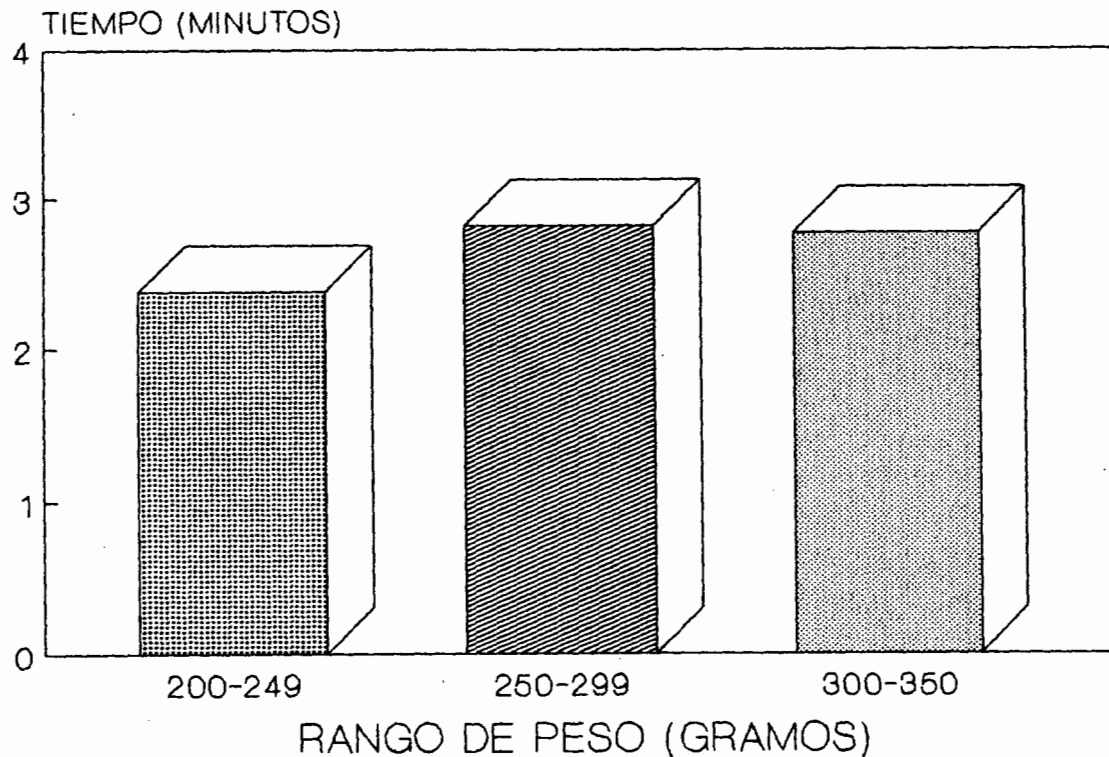


Fig. 6

# TIEMPO DE RECUPERACION EN RATAS PTZ+ CON ETER DE PETROLELO POR RANGO DE PESO

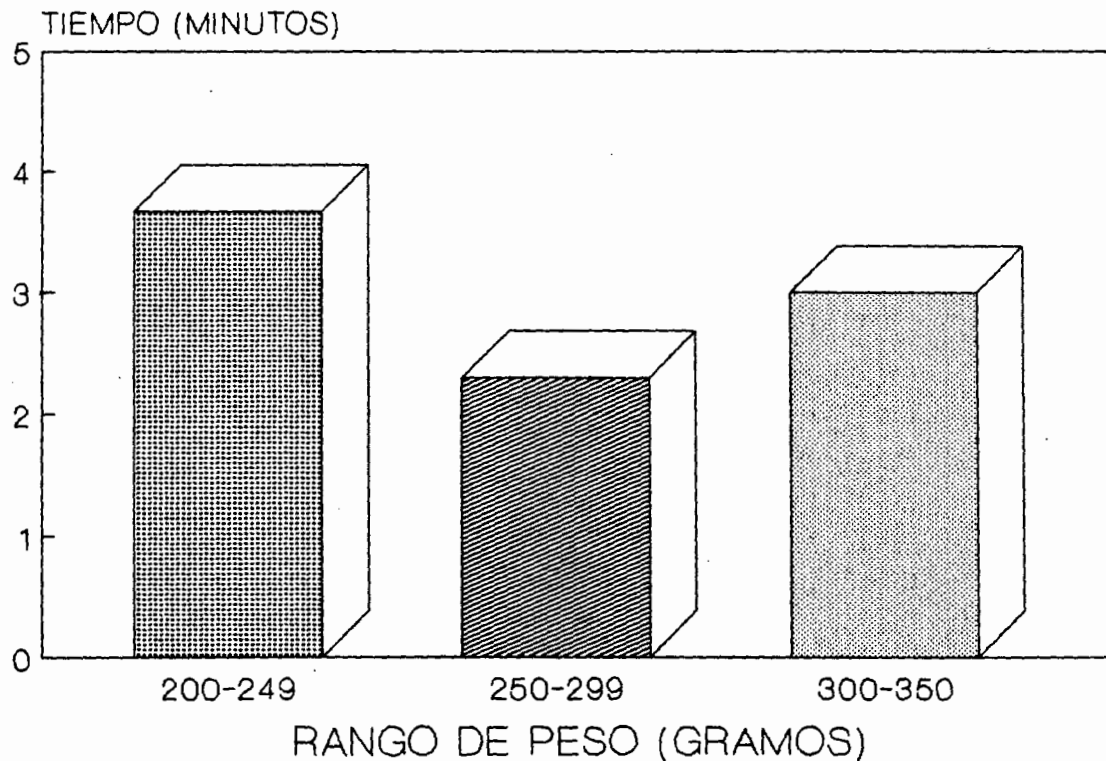


Fig. 7

# PORCIENTO DE PROTECCION A LAS CRISIS POR ETER Y PTZ CON FEN Y AVP

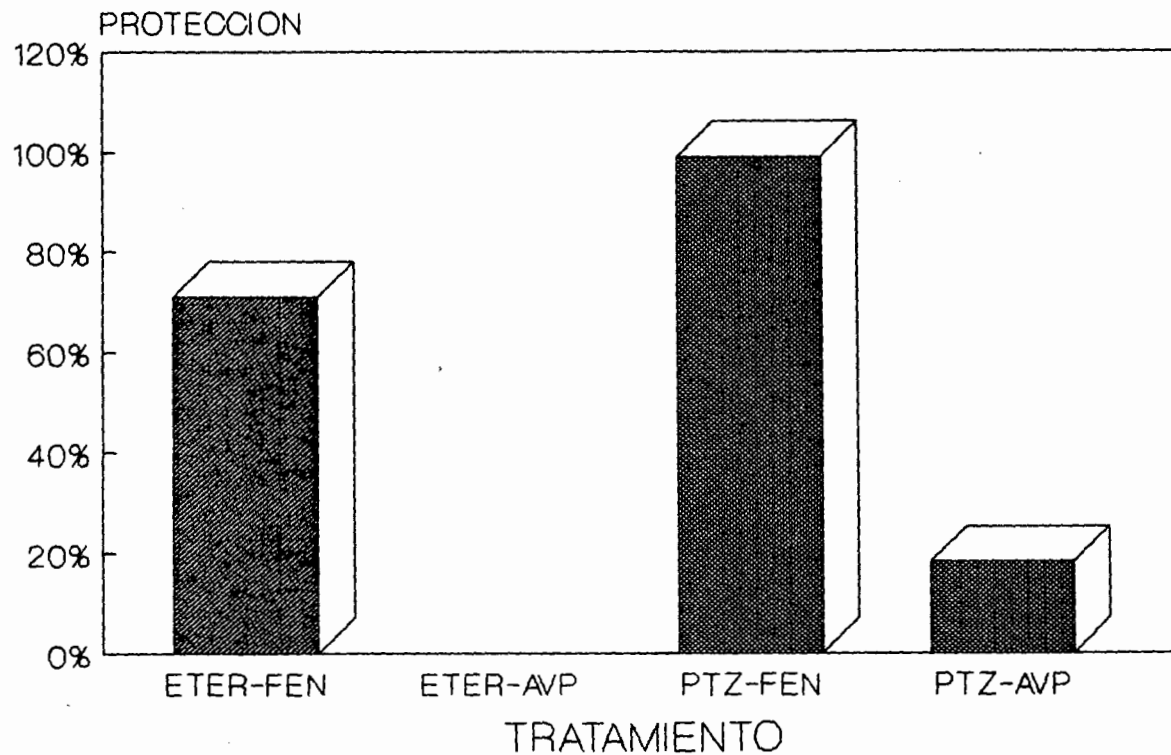


Fig. 8

# LATENCIA DE LAS CRISIS POR ETER Y PTZ CON FEN Y AVP

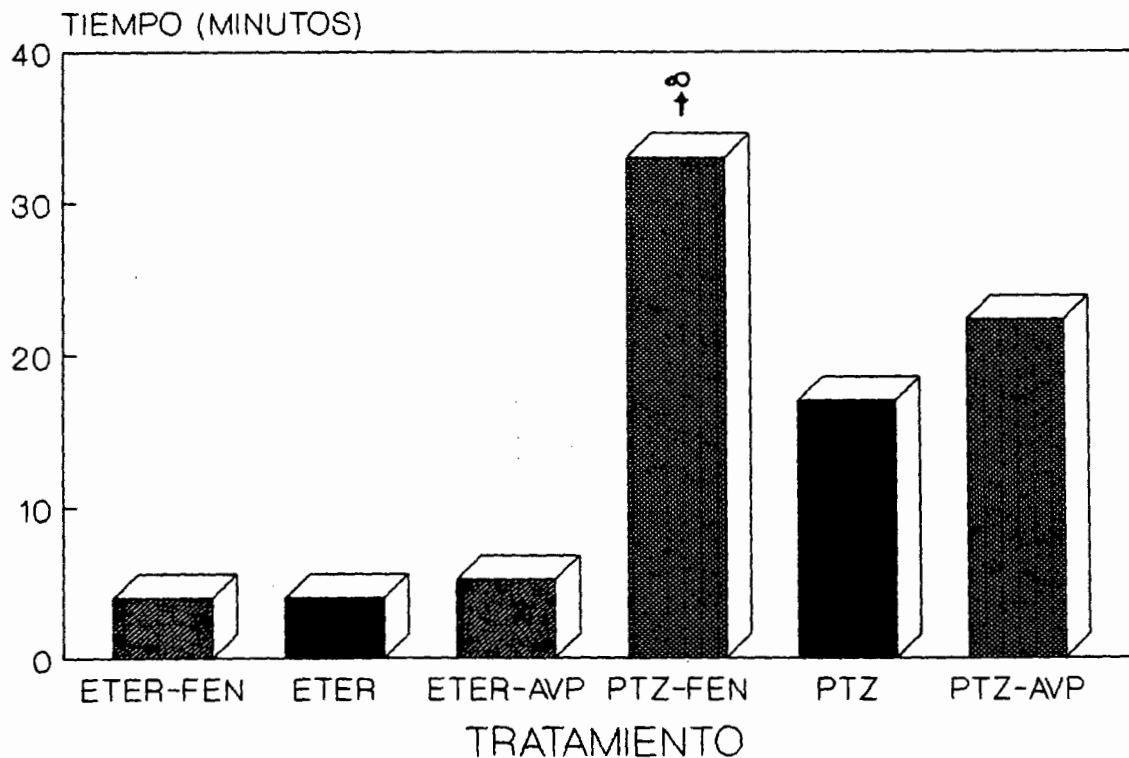


Fig. 9

### VIII. DISCUSION

Muchos anestésicos y analgésicos han sido reportados como causantes de actividad convulsiva. Por ejemplo, algunos agentes (diétil éter) ocasionan excitación y depresión del SNC. Mientras que otros (ejem. óxido nítrico, enflurano, ketamina) inducen un estado cataleptoide de excitación en el SNC, que en ocasiones progresa a mioclonia o convulsiones generalizadas (41). Específicamente la ketamina produce actividad excitatoria en el tálamo y el sistema límbico, algunas veces manifestado por arranques de actividad convulsiva en el hipocampo y amígdala. Con frecuencia estas crisis límbicas se presentan sin evidencia clínica de una crisis; sólo cuando esta actividad se propaga a el tálamo y corteza se han observado convulsiones generalizadas.

Existe una tendencia entre los clínicos en considerar que el realizar estudios en modelos animales pueden ser irrelevantes al confrontarlos con el hombre. Sin embargo se ha examinado los efectos de ketamina en especies animales de ratas y gatos, primates y hombres y no se encuentra alguna justificación para sugerir que los efectos excitatorios en el gato difieren de estos en el hombre (43). El hecho de hacer referencia a ketamina, es debido a que éste compuesto manifiesta un estado de catatonía en el cual hay aumento del tono muscular, exageración de los reflejos osteotendinosos y crisis tónicas con sacudidas mioclónicas; características conductuales que se presentan de igual forma bajo los efectos del tiner, señalando que el tiner tiene como componentes principales tolueno (50%), alcohol metílico (16.5 %), hexano (7.4%, hidrocarburo presente en el éter de petróleo), acetona (3.5%) y benceno (3%) (75).

También se ha sugerido que los solventes orgánicos son narcóticos tóxicos que actúan como depresores del SNC (75). Estos compuestos pueden acumularse en las membranas celulares, particularmente de las neuronas, causando inhibición en el transporte de oxígeno y de nutrientes como la glucosa (76).

Falta mucho por conocer acerca de los mecanismos de acción de estos solventes, sin embargo se han efectuado comparaciones entre el tolueno y algunos anestésicos en relación a su acción en las membranas lipídicas de las células del SNC, y aunque el mecanismo bioquímico depresor en el SNC por los anestésicos no es entendido, se sabe que la potencia de estas drogas esta en función con sus solubilidades en lípidos. Así existe la hipótesis respecto a que el efecto farmacológico es el resultado de la interacción del solvente con la porción lipídica de las membranas, desorganizando las funciones membranales en el SNC (77). El éter de petróleo al ser un disolvente de



grasas, se le pudiera inferir un mecanismo de acción similar al descrito anteriormente a nivel del SNC.

Por otra parte, el aumento de la latencia observado en los grupos II y III puede deberse a una mayor cantidad de lípidos almacenados en su cuerpo por ser los de mayor peso. Al respecto, existen datos formales que indican que al alimentar ratas Wistar machos con una dieta rica en lípidos, requirieron 23 minutos para iniciar convulsiones inducidas con PTZ, mientras que ratas Wistar machos alimentados con una dieta moderada en lípidos sólo requirieron de 12 minutos para iniciar convulsiones con PTZ, es decir casi el 50% de tiempo menos (78). De igual forma, esta mayor cantidad de lípidos en los grupos II y III, pudiera implicar un volumen de retención mayor para el éter de petróleo, contribuyendo a una incorporación más tardía.

Respecto a las drogas anticonvulsionantes (FEN y AVP), el FEN presentó una acción más efectiva que el AVP, tanto para las crisis inducidas con PTZ, como con éter de petróleo. Siendo esto una característica semejante entre el modelo de PTZ y el del éter de petróleo. El AVP básicamente, sólo incremento el tiempo de latencia para que se presentaran las crisis con ambos compuestos.

Cabe señalar la existencia de marcadas similitudes entre el modelo de PTZ y el del éter de petróleo, no sólo en la forma de actuar como inductores de crisis epileptiformes, si no que también en relación a las características conductuales de las crisis; en que ambos compuestos pueden producir crisis tipo EESM y en la acción eficaz del FEN para estos dos modelos. Por último, no obstante que se ha reportado la existencia de algunos tipos de crisis epileptiformes ocasionadas con otros solventes orgánicos (anestésicos), no existen referencias que establezcan nuevos modelos experimentales de crisis epileptiformes con compuestos de esta naturaleza. Por lo que se puede vislumbrar un amplio campo de estudio en futuras investigaciones para el establecimiento de modelos de epilepsia sólidos y confiables utilizando solventes orgánicos como inductores de las crisis epileptiformes.

## CONCLUSIONES.

1. El éter de petróleo produce crisis espileptiformes tipo PTZ.
2. En condiciones óptimas estas crisis se presentan en un 60% de la población estudiada.
3. Las variables estudiadas mostraron diferencias significativas entre grupos; excepto en el tiempo de incorporación
4. El fenobarbital protege las crisis inducidas con éter de petróleo.
5. El ácido valproico no es eficaz para inhibir las crisis inducidas con éter de petróleo, únicamente incrementa el tiempo de latencia.
6. Se propone el uso del éter de petróleo como un nuevo Modelo Experimental de Crisis Epileptiformes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Michael A. Rogawski and Roger J. Porter, Antiepileptic drugs: pharmacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. PHARMACOLOGICAL REVIEWS 1990, 42 (3): 224 - 270.
2. EPILEPSIA, Principios y práctica, IMSS. primera edición, 1985.
3. Velasco A.F., D.M. de Muñoz, F.R. Donnadieu, EPILEPSIA un enfoque multidisciplinario, Trillas. primera edición, Abril 1986.
4. Dreifuss, F.E., clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias. CLINICAS PEDIATRICAS DE NORTE AMERICA. Interamericana, 1989. vol.2 (p. 289-303).
5. Commission on clasification and terminology of the international league against epilepsy. 1981 proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. EPILEPSIA. 22:489-501.
6. Commission on clasification and terminology of the international league against epilepsy. 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic Syndrome EPILEPSIA. 26: 268-278.
7. Esclava - Cobos, J. and Nariño, D. 1989. Experience with the international league against epilepsy proposal for classification of epileptic seizures and the epilepsies and the epileptic syndromes in a pediatric out patient epilepsy clinic. EPILEPSIA. 30 (1):112-115.
8. Commission for the Control of Epilepsy and its consequences, Dhew Publication No. (NIH) 78-276m pág. 17, 1978.
9. Bjornaes Helge, Consequences of severe epilepsy: psychosocial aspects. 1989. SURGICAL TREATMENTE OF EPILEPSY pág 28-33
10. Gardiner R.M.; Genes and Epilepsy. J. MED GENET 1990; 27:537-544.
11. Leppert M., Anderson V.E., Quattlebaum T. et al, Benign-Familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. NATURE 1989; 337:647-648.

12. Leppik I.E. Epileptic syndromes: Genetic, Diagnostic, and therapeutic Aspects. *EPILEPSIA*, Vol.31,Suppl. 3,1990.
13. Bray P.F. and Wiser, W.C. (1965): Hereditary characteristic of familial temporal-central focal epilepsy. *PEDIATRICS*, 36:207-211.
14. Penry J.Kiffin, Perspectives in complex partial seizures. *ADVANCES IN NEUROLOGY*, 3:1-14,1975.
15. Hauser W.A, and Kurland, L.T.(1975): the epidemiology of epilepsy Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *EPILEPSIA* 16:1-66.
16. Hauser W.A: Epidemiology of epilepsy in: Shoenberg B S, ed. *Neurological epidemiology: principles and clinical applications*. New York: Raven Press, 313-339.
17. Elwes RDC, Chesterman P, Reynolds E H. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *LANCET* 1985; 2:752-753.
18. Annegers J F, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *EPILEPSIA* 1986;27:43-50.
19. Alter M,Masland R L, Kurtske JF, et al. Proposed definitions and classifications of epilepsy for epidemiological purposes. In: Alter M., Hauser WA, eds. *The epidemiology of epilepsy: A workshop*. Bethesda, Ninds Monograph 14, 1972: 147-148.
20. Walsh C.J.,et al. The application of prolonged electroencephalographic monitoring and video recording to the diagnosis of epilepsy. *MED J AUST* 1986; 144:401-404.
21. Ousted, C., Lindsay, J.,and Norman, R (1966): Biological factors in temporal lobe epilepsy. *CLINICS IN DEVELOPMENTAL MEDICINE* No. 22 William Heinemann Medical Books Ltd., London.
22. Sanders JW, et al. National General Practice Study of Epilepsy: Newly diagnosed epileptic seizures in a general population *LANCET* 1990 Nov.24; 336(8726):1267-71.
23. Keränen Tapani, Riekkinen Paavo: Severe epilepsy : diagnostic and epidemiological aspects. 1988. *SURGICAL TREATMENT OF EPILEPSY*. p 28-33.
24. Penry J.K.: Medical Treatment of Convulsive disorders. *THE NERVOUS SYSTEM*, Donald B Tower, Editor-in-Chief vol.2: *THE CLINICAL NEUROSCIENCES*. Ravens Press, New York, 1975.

25. Janz D.: sobre la resistencia farmacológica en el tratamiento de la epilepsia. Neurocirugía (publicaciones y trabajos científicos). Vol XXXV, (No. 3) 1977.
26. Chadwick D., Turnbull D.M.: The comparative efficacy of antiepileptic drugs for partial and tonic-clonic seizures. JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY, AND PSYCHIATRY 1985;48:1073-1077
27. Armijo J.A., Herranz J.L.: Toxicidad de los fármacos antiepilepticos. NEUROLOGIA 1989. 4(3):28-50.
28. Mogens D.: Side-effects of drug treatment in epilepsy. 1988. SURGICAL TREATMENT OF EPILEPSY. p. 34-41.
29. Purpura, D.P., Penry J.K., and Walter, R., editors (1975): ADVANCES IN NEUROLOGY, vol. 8: Neurosurgical Management of the epilepsies. Raven Press, New York.
30. Clifford SD. et. al; Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. NEUROSURGERY. 17(3):510-517. 1985
31. Hernandez P.J. EPILEPSIA diagnóstico y tratamiento. La Prensa Médica Mexicana .Segunda edición 1983. cap.16.
32. Gumnit J.R.: Selection of adult patients for surgical treatment of epilepsy 1988 . SURGICAL TREATMENT OF EPILEPSY. pag 42-46.
33. Chadwick D. : Diagnosis of epilepsy. THE LANCET 1990.4: 291-295.
34. Fisher R.S.: Animal models of the epilepsies. BRAIN RESEARCH REVIEWS, 14(1989):245-278.
35. Purpura, D.P. Penry, J.K. Woodburg, F.M., Tower, D.B. and Walter, R.D., Experimental models of epilepsy - A manual for the laboratory worker, Raven, NEW YORK, 1972, p 414-432; 408-417.
36. Wayne D., Harvey J. Kupserberg and Dixon M; Relationship between pentylenetetrazol- induced seizures and brain pentilenetetrazol levels in mice. J PHARMACOL, EXP THER 214:589-593,1980.
37. Goodman, L.S.,M. Singh crewal, W.C. Brown and E.A. Swinyard (1953): comparison of maximal seizures evoked by pentilentetrazol (metrazol) and electroschock in mice, and their nedification by anticonvulasants. J. PHARMACOL EXP. THER. 108: 168-176.
38. Catariu Dita; Zaidman Jacob L.: Valproic acid and the liver. CLIN. CHEM. 34(5):890-97 (1988).

39. Porter J.R., Penry K.J., Phenobarbital: Biopharmacology. Cap. 29. En la obra: Antiepileptic drugs: mechanism of action. ADVANCES IN NEUROLOGY. Vol. 27. Edited by G.H. Glaser, J.K. Penry, and D.M. Woodbury, Raven Press, New York, 1980.
40. Garzón P., Navarro A., Dominguez J., Garcia J., Gonzalez M., Bastidas B., Roman S., Navarro I.,: Procedimiento modificado para tamizaje anticonvulsinante. Reevaluación del difenilhidantoinato sódico y el fenobarbital. ARCH. INV. MED. (MEX), 1990; 21:57.
41. Modica, P.A., Tempelhoff, R, & White, P.F. (1990) Pro and anticonvulsant effects of anesthetics (part I). Anesth Analg, 70:303-315.
42. Winters W.D., Ferrer-Allado T., Gúzman-Flores C. & Alcaráz M. (1972). The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anaesthesia. NEUROPHARMACOLOGY, 11:303-315.
43. Winters, W.D. (1972): Epilepsy or anaesthesia with ketamine (Editorial). ANESTHESIOLOGY, 36:309-312.
44. Virtue R. W., Lund L.O., Phelps M. Jr., Vogel, J.H.K., Beckwitt, H. & Meron, M. (1966): Difluoro-ethyl 1,1,2-trifluoro-2-chloroethylether as anesthetic agent: results with dogs, and a preliminary note on observations in man. CAN ANAESTH SOC J, 13:233-241.
45. Botty C., Rrow B., Stanley V. & Stephan, C.R.. (1968): Clinical experiences with compound 347, a halogenated anesthetic agent. Anesth Analg, 47:477-505.
46. Lebowitz, M.N., Blitt, C.D. & Dillon, J.B. (1970): Clinical investigation of compound 347 (Ethrane). ANESTH ANALG, 49:1-10.
47. Bart A.J., Homi J. & Linde H.W. (1971): Changes in power spectra of electroencephalograms during anesthesia with fluroxene, methylflurane and ethrane. ANESTH ANALG, 50:53-63.
48. Wollman, H. Smith, A.L. & Hoffman, J.C. (1969): Cerebral blood flow and oxygen consumption in man during electroencephalographic seizure patterns induced by anesthesia with ethrane. FED PROC, 28:356.
49. Niejadlik K. & Galindo A. (1975): Electrocoorticographic seizure activity during enflurane anesthesia. ANESTH ANALG, 54:722-724.

50. Fariello, R.G. (1980): Epileptogenic properties of enflurane and their clinical interpretation. *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL*, 49:595-598.
51. Flemming, D.C., Fitzpatrick, J., Fariello, R.G., Duff T., Hellman D. & Hoff B.H. (1980): Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. *ANESTHESIOLOGY*, 52:431-433.
52. Lebowitz M.H., Blitt C.D. & Dillo J.B. (1972): Enflurane induced central nervous system excitation and its relation to carbondioxide tension. *ANESTH ANALG*, 51:355-363.
53. Burchiel K.J., Stockard J.J., Myers R.R., Smith N.T., Calverly R.K. & Bickford R.G. (1975): Metabolic and electrophysiologic mechanism in the initiation and termination of enflurane-induced seizures in man and cats. *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL*, 38:555.
54. Neigh, J.L., Garman, J.K. & Harp, J.R. (1971): The electroencephalographic pattern during anesthesia with ethrane: Effects of depth of anesthesia, PaCO<sub>2</sub>, and Nitrous Oxide. *ANESTHESIOLOGY*, 35:482-487.
55. Krnczek, M., Albin, M.S., Wolf, S. & Bertoni, J.M. (1980): postoperative seizure activity following enflurane anesthesia. *ANESTHESIOLOGY*, 53:175-176.
56. Allan, N.S. (1984): Convulsions after enflurane. *ANESTHESIA*, 39:605-606.
57. Yazji, N.S. & Seed, R.F., (1984): Convulsive reaction following enflurane anesthesia. *ANESTHESIA*, 39:1249.
58. Opitz, A., Brecht, S. & Stenzel E. (1977): Enflurane anesthesia for epileptic patients. *ANAESTHESIST*, 26:329-332.
59. Nicoll, J.M.V. (1986): Status epilepticus following enflurane anaesthesia. *ANAESTHESIA*, 41:927-930.
60. Grant, I.S.: Delayed convulsions following enflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 41:1024-1025.
61. Ohm, W.W., Cullen, B.F., Amory, D.W. & Kennedy, R.D. (1981): Delayed seizure activity following enflurane. *ANESTHESIOLOGY* 54:125-130.
62. Hymes, J.A. (1985): Seizure activity during isoflurane anesthesia. *ANESTH ANALG*, 64:367-368.
63. Harrison, J.L. (1986): Postoperative seizures after isoflurane anesthesia. *ANESTH ANALG*, 65:1235-1236.

64. Poulton, T.J. & Ellingson, R.J. (1984): Seizure associated with induction of anesthesia with isoflurane. ANESTHESIOLOGY, 61:471-476.
65. Contreras, C.M., González-Estrada, T., Zarabozo, D. & Fernández-Guardiola, A. (1979): Petit mal and grand mal seizures produced by Toluene or Benzene intoxication in the cat. ELECTROENCPH CLIN NEUROPHYSIOL, 46:290-301.
66. Press, E. & Done, A.K. (1967): Solvent sniffing. Physiologic effects and Comunity Control Measures for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. I.PEDIATRICS, 39(3):451-461.
67. Barman, M.L., Siegel, N.V., Beedle, D.B. & Larson, R.K. (1964): Acute and chronic effects glue sniffing. CALIF MED, 100:19.
68. Christiansson, G. & Karlsson, B. (1957): "Sniffing berusminssatt bland barn. SVENSK LAKARTIDN, 54:33.
69. Brozovsky, M. & Winkler, E.G. (1965): Glue sniffing in children and adolescent. NEW YORK J MED, 65:1984.
70. Litorrin, M.E. (1988): Focal epilepsy and exposure to organic solvents: a case-referent study. J OCCUP MED, 30(10):805-808.
71. The Merck Index (1976) Merck & Co. Inc. Rahway, N.J. USA. p. 6997.
72. Gessner G. Hawley. Diccionario de química y de productos químicos. Barcelonnnna 1975, Omega S.A. p. 664,596.
73. Stephen Miall, L. Mackenzie Miall, Diccionario de química. 2a. edición. México, D.F., 1953. Editorial Atlante S.A. p.781.
74. Dreifuss F.E., The epilepsies: clinical implications of the International Clasification. EPILEPSIA, 31(suppl 3):S3-S10.
75. Guzman F. Carlos, et al. Efectos agudos del tiner sobre la conducta y la actividad eléctrica cerebral. Estudio experimental en el gato. BOL. ESTUD. MED. BIOL., Méx, 28: 157-165, 1974.
76. Montoya Cabrera Miguel A. Toxicología clínica. Editorial Mendez Cervantes. 1987. Cap. 14, 11.
77. Jane Stumph Mary, et al. Comparison of blood an brain toluene concentrations and circulating triglyceride levels



resulting from acute and repeated exposures in rats. AM. IND. HYG. ASSOC. J. 46(5):244-250, 1985.

78. Garzón Pedro, et al. Response of rats to seizures stimulus modified by feeding. GEN PHARMAC. Vol. 16, No.2, pp. 157-160, 1985.

79. F.E. Dreifuss, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum, J. Kiffin Penry. ANTIEPILEPTIC DRUGS. Third edition. Raven Press, New York. 1989.