Epilepsia. Avances recientes en el conocimiento de su fisiopatología

I. INTRODUCCION

MARCOS VELASCO*

"Kindling" es un anglicismo universalmente empleado para definir un modelo de epilepsia experimental y otros fenómenos que llevan implícito una modificación plástica o persistente del sistema nervioso. "Kindling" podría traducirse como la acción de encender o atizar el fuego (encendimiento, o atizamiento).

Este término fue introducido en la literatura por Graham Goddard[1,2] al descubrir que la estimulación eléctrica subumbral e iterativa de la amígdala del lóbulo temporal produce crisis epileptiformes clínicas y electroencefalográficas (EEG). Como en el encendido del fuego, el "Kindling" se desarrolla por etapas:[3] inicialmente, la estimulación eléctrica aplicada no produce cambios clínicos ni EEG detectables. Posteriormente se observa un desarrollo progresivo de cambios epileptiformes, que culminan con la presencia de descargas paroxísticas EEG y crisis convulsivas, las cuales persisten varios meses después de descontinuar la estimulación. Esta respuesta autosostenida, equivalente en muchos aspectos al fuego que ya ha sido encendido, refleja que el cerebro ha sido modificado por la estimulación eléctrica en forma plástica o estructural.

En un principio, el efecto "Kindling" se refirió solamente a la producción experimental de convulsiones EEG y conductuales en un número de estructuras cerebrales y especies animales.[1-5]

Posteriormente, el "Kindling" se consideró como un modelo generalizado de aprendizaje, memoria tardía y plasticidad, en vista de que se han descrito efectos no epileptiformes al estimular con la misma técnica otros sitios del sistema nervioso central y periférico, cuya respuesta depende de la función normal del sitio estimulado. Por ejemplo, un modelo de psicosis persistente se ha descrito al estimular el sistema dopaminérgico mesolímbico en el gato;[6] una facilitación persistente del sueño paradógico al estimular el núcleo dorsal del raphe en el gato,[7] una actividad espasmódica y contractural persistente al estimular el plexo mientérico del íleo aislado del cobayo;[8] y un bloqueo persistente de la actividad epileptiforme al estimular los núcleos talámicos centro medianos en pacientes con crisis intractables,[9] etc.

Debo hacer patente mi reconocimiento en esta introducción al doctor Francisco Alonso de Florida, quien reportó antes del trabajo original de Goddard[1] un efecto similar al "Kindling", estudiando

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 20 de abril de 1988.

*Académico numerario.

los fenómenos plásticos y de aprendizaje del lóbulo temporal.[10]

A continuación se hará un análisis sobre el "Kindling" y otros cambios plásticos equivalentes, cuando se estimula en forma subumbral e iterativa el plexo mientérico, la médula espinal, el complejo amigdalino y el tálamo de proyección difusa, respectivamente.

Referencias

1. GODDARD, G.V.: *Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity.* Nature, 1967; *214:* 1020.
2. GODDARD, G.V.; MCINTYRE, D.C. y LEACH, C.K.: *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.* Exp. Neurol. 1969; *25:* 295.
3. RACINE, R.J.: *Modification of seizure activity by electrical stimulation: I after discharge threshold.* Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1972; *32:* 281.
4. WADA, J.A. y SOTO M.: *Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: correlative electrographic and behavioral features.* Neorology. 1974; *24:* 565.
5. WADA, J.A. y OSAWA, T.: *Spontaneous recurrent seizure state induced by daily electric amygdaloid stimulation in senegalese baboons, (Papio papio).* Neurology 1976; *26:* 273.
6. STEVENS, J.R. y LIVERMORE, A.: *Kindling of the mesolimbic doparviñe system: animal model of Psychosis.* Neurology 1978; *28:* 36.
7. FERNANDEZ—GUARDIOLA, A.; JURADO, J.L. y CALVO, J.M.: *Repetitive low intensity electrical stimuli in cat's non limbic brain structures: Dorsal raphe nucleus Kindling.* En: Wada, J.A. (Ed.) *Kindling II.* Nueva York. Raven Press, 1981. pág. 123.
8. LUJAN, M.; RODRIGUEZ, R.; CAPISTRAN, C.; VELASCO, F. y VELASCO, M.: *Kindling like convulsive activities in the Isolated Ileum of the Guinea Pig.: I Electrical Stimulation.* Exp. Neurol. 1987; *98:* 249.
9. VELASCO, F.; VELASCO, M.; OGARRIO, C. y FANGHANEL, G.: *Electrical stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus in the treatment of Convulsive Seizures. A preliminary report.* Epilepsia 1987; *28:* 421.
10. ALONSO DE FLORIDA, F. y DELGADO, J.M.R.: *Amer. J. Physiol.*, 1958; *193:* 223.

II. EL FENOMENO DE KINDLING EN EL INTESTINO AISLADO DE COBAYO

MIGUEL LUJÁN-ESTRADA*

Aún cuando los primeros antecedentes del empleo de la estimulación eléctrica cerebral, en el estudio de los fenómenos fisiológicos se remontan al último tercio del siglo pasado, fue a finales de los 40, y principios de los años 50, cuando el empleo de este procedimiento cobró importancia al observarse que la estimulación de algunas porciones del tallo cerebral inducía la activación de zonas muy amplias de la corteza. De hecho, la hipótesis relativa al "sistema reticular activador" se funda en estos hallazgos; que también fueron base para las consideraciones del papel de este sistema en la función cerebral.

En 1954, los experimentos de autoestimulación reportados por Olds y Milner reforzaron vigorosamente el interés en este procedimiento; dichos autores, demostraron la preferencia de las ratas por la estimulación eléctrica cerebral por encima de otros reforzadores como el alimento, aún en condiciones de ayuno.

Tales reportes generaron un número impresionante de trabajos relativos a aspectos diversos de la estimulación eléctrica cerebral; sin embargo, fue hasta 1969 cuando Goddard y col. centraron el interés de los investigadores en la relación existente entre la estimulación periódica y el desarrollo de crisis convulsivas.

Al respecto, existen algunos antecedentes que cabe subrayar. En 1955, Heat y col. reportaron que con ciertos niveles de estimulación en la amígdala humana, inicialmente subumbrales, se producía, posteriormente, distracción, temor e impulso a correr. En 1958, Alonso de Florida y Delgado demostraron que la estimulación eléctrica repetida en la amígdala del gato, producía cambios conductuales y electroencefalográficos persistentes; en uno de los animales, la sección experimental dió lugar a una crisis motora limitada, que se presentó espontáneamente, a lo largo de 27 días hasta la muerte del animal. Más adelante, Fonberg y Delgado (1961) informaron que la estimulación amigdalina en los gatos tenía un efecto inhibitorio sobre su conducta aprendida y alimenticia; asimismo que este efecto inhibitorio sobrepasaba el periódo de estimulación y que era más prolongado cuando la estimulación se repetía en diferentes días. En uno de los animales disminuyó el umbral convulsivo, fueron más aparentes las manifestaciones eléctricas y motoras y se desarrolló una crisis convulsiva generalizada. En 1963, Gunne y Reis encontraron que la estimulación de la amígdala de los gatos producía inicialmente contracturas faciales, torcimientos, movimientos masticatorios y salivación. Asimismo, que después de 3 horas de estimulación intermitente, el mismo estímulo resultaba en reacciones de furia, incluyendo protrusión de uñas, gruñidos, bufidos y ataque. Estas manifestaciones persistían una vez que se suspendía el estímulo. En otros estudios, Yoshii y Yamagushi (1963) observaron el desarrollo de reacciones de furia en un animal después de 40 días de estimulación amigdalina repetida. Esta conducta persistió una vez que el animal fue reinstalado en su jaula habitual. En otros animales se detectó el desarrollo de espigas intericitales, la

*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

emergencia de movimientos convulsivos de la cabeza y convulsiones tónico-clónicas.

Por otro lado, en los experimentos de autoestimulación de Wurtz y Olds (1963) se observó que más del 50 por ciento de las ratas que recibieron estimulación en la amígdala desarrollaron convulsiones. Bogacz y col. (1969) encontraron que el umbral convulsivo disminuía cuando los electrodos para autoestimulación estaban colocados en el hipotálamo lateral anterior y en el área septal. En 1969 Stevens y col. y Ervin y col. presentaron casos de cambios psicológicos de latencia y duración prolongadas en el paciente epiléptico y no epilépticos en los que se había estimulado un hemisferio cerebral.

Si bien el fenómeno del "kindling" tiene sus antecedentes directos en los procedimientos de estimulación eléctrica, existen otros relativos al efecto de las substancias químicas sobre el cerebro.

En efecto, en 1961 Morrell reportó que el depósito de crema de aluminio sobre el tejido cortical daba lugar a un foco epiléptico que producía efectos semejantes en el hemisferio contralateral. Inicialmente, este tipo de actividad sólo aparecía cuando la corteza era estimulada y, posteriormente, el tejido del hemisferio no estimulado presentaba excitación espontánea aún después de seccionar sus interconexiones. En 1963, Grossman econtró que la activación colinérgica de la amígdala, por medio de carbacol, produce actividad convulsiva que se presenta 2 a 3 veces al día, durante un periódo de 5 meses de observación. Durante ese lapso también se presentaron posturas bizarras e hipersensibilidad. En 1969, Belluzi y Grossman reportaron que la inyección bilateral de carbacol en la amígdala de la rata daba lugar a alteraciones significativas de la conducta de prevención, que persistían por varias semanas después que habían cesado las manifestaciones convulsivas.

Fue en 1967 y 1969 cuando Goddard y col. reportaron que la estimulación eléctrica subumbral de la amígdala conducía, eventualmente, al desarrollo de crisis convulsivas. La virtud principal de estos tres autores fue el apreciar la importancia potencial de este fenómeno y acuñaron el término de "kindling" para referirse a los cambios progresivos que resultan de la estimulación eléctrica repetida. Con dicho término intentaron establecer su analogía con el encendido de un fuego. Los mismos autores caracterizaron ampliamente el fenómeno, demostraron su permanencia y percibieron su utilidad como modelo de epilepsia, aprendizaje y memoria. Dicho reporte se ha constituido en un clásico de la literatura científica y fue punto de partida de la era de la investigación sobre este fenómeno. Su importancia está validada por los múltiples artículos que se han publicado en el último decenio.

I. Características del fenómeno de "Kindling"

El término "kindling", para el cual no hay una traducción satisfactoria, se refiere al fenómeno por medio del cual la aplicación repetida de un estímulo eléctrico, inicialmente subumbral, da lugar a la aparición de actividad convulsiva que culmina con una crisis conductual y eléctrica.

a) Desarrollo del fenómeno

Los estudios iniciales de Goddard fueron llevados a cabo en la rata y la descripción más genérica corresponde a la estimulación amigdalina. Empleando pulsos bifásicos de 1 ms, de 62.5 Hz durante 1 segundo y una intensidad de 75 ua, el autor reportó que durante la primera prueba no se observan alteraciones de la conducta provocadas por la estimulación y en el EEG no se presentan signos de postdescarga. Una semana después, con la 7a. estimulación, la respuesta conductual a la estimulación incluye: inmovilidad, cierre del párpado ipsilateral y movimientos masticatorios que persisten varios segundos después de que cesa la estimulación.

Habitualmente, la primera postdescarga se observa alrededor de la séptima estimulación; consisten en espigas rítmicas de gran amplitud y frecuencia variable.

La primera convulsión clónica bilateral se observa al final de la segunda semana; se inicia alrededor de los 15 segundos después de la aplicación del estímulo y continúa durante 7 segundos. La convulsión incluye posición de descanso sobre el tren posterior, con frecuencia pérdida del equilibrio, contracciones faciales y clonus de las extremidades anteriores, las cuales se mueven sincrónicamente. La convulsión termina cuando las extremidades anteriores se vuelven a posar sobre el piso y el animal permanece inmóvil. Con frecuencia se observan espigas apileptiformes aisladas o episodios de descargas breves en el EEG durante 1 a 2 minutos después de que termina la convulsión conductual. Las convulsiones se presentan con cada estimulación en los días subsecuentes con latencia cada vez más breve y duración más prolongada. Mas adelante se estabilizan con una latencia aproximada de 5 segundos y una duración de 20. La convulsión predominante es de tipo clónico y no incluye hiperexcitación del tren posterior como sucede cuando se administra metrazol.

Pueden identificarse 5 tipos de convulsiones: 1, clonus facial; 2, sacudida de la cabeza; 3, clonus del tren anterior; 4, retroceso; y 5, retroceso y pérdida del equilibrio. Otros investigadores han señalado que cuando se continúa la estimulación periódica es posible observar 3 tipos adicionales de epileptogénesis: el tipo 6, en el que el retroceso y pérdida del

equilibrio se logra con una estimulación sencilla; el tipo 7, en que las estimulaciones siguientes producen carreras, saltos y rotaciones corporales que se acompañan de chillidos. Finalmente, el tipo 8 corresponde a un cuadro equivalente al anterior al que se agregan episodios de estiramiento tónico.

Una vez que se ha establecido el aumento de sensibilidad, el cual se identifica por una convulsión clase 5, el efecto es de larga duración y se considera que el "kindling" se ha desarrollado. Se considera a un animal "kindleado" cuando ha presentado por lo menos una convulsión tipo 5.

b) Parámetros de estimulación

El fenómeno se induce con más facilidad cuando se aplican estímulos de 60 Hz a intervalos de 24 horas. Sin embargo, también se desarrolla con intervalos que varían de 20 minutos a 7 días. Intervalos inferiores a 10 minutos resultan en adaptación y las manifestaciones iniciales desaparecen.

También se puede inducir con frecuencias de 25 a 150 Hz.

c) Permanencia

Una de las características más notables del fenómeno es su permanencia relativa. Una vez que el animal ha sido "kindleado", las convulsiones se pueden presentar después de uno o varios estímulos, aún después de un periódo de más de 6 semanas sin estimulación. El propio Goddard reportó solo un 10% de pérdida en el 'rekindling' después de un periódo de 3 meses. La permanencia del efecto se extiende a varias estructuras del SNC en diversas especies animales.

d) Especificidad anatómica

El kindling puede producirse por estimulación de un gran número pero no de todas las áreas del sistema nervioso central. Cabe mencionar que la estimulación del colículo superior, la formación reticular y el cerebelo no produce "kindling". Asimismo, que el patrón de desarrollo del fenómeno por la estimulación de las áreas aquí citadas es, en general similar al descrito para la amígdala, excepto en el caso del área límbica anterior.

e) Especies animales

Por otro lado, se ha reportado el desarrollo de Kindling en las especies animales que aquí se indican. Aún cuando se encuentran ciertas diferencias, el patrón de desarrollo del fenómeno es aproximadamente el mismo y se observan algunas diferencias de susceptibilidad entre las cepas de una misma especie y entre las distintas especies.

f) Crisis espontánea

Uno de los requisitos más importantes de un modelo animal de epilepsia es que el cuadro convulsivo se presente espontáneamente, ya que por definición la epilepsia implica la presencia de crisis expontáneas. La mayor parte de los experimentos de kindling se suspenden después que se han observado una o varias crisis motoras tipo 5. Hasta ese instante es infrecuente la presencia de crisis motoras generalizadas. Sin embargo, la estimulación periódica de la amígdala, hipocampo o corteza entorinal de la rata da lugar a crisis espontáneas generalizadas. En contraste con las 15 a 30 estimulaciones requeridas para producir convulsiones tipo 5, es necesario un promedio aproximado de 350 estímulos para que se desarrollen en todos los sujetos crisis motoras espontáneas. Y cabe subrayar que las crisis espontáneas pueden persistir por un periódo hasta de 7 meses después de que se suspendió la estimulación, hecho que sugiere que la alteración es permanente.

g) Espigas intericales

La principal anormalidad subyacente en la epilepsia parcial es la presencia de neuronas particularmente excitables en un foco epiléptico. Las espigas intericales (entre convulsiones) espontáneas que se observan en los registros electroencefalográficos es el signo de este comportamiento anormal. Las espigas intericales espontáneas (SIS) se han observado en los registros EEG de humanos con epilepsia y en numerosos modelos experimentales.

La presencia de SIS en el animal "kindleado" ha sido ampliamente demostrada. Las SIS ocurren no solamente en el área de estimulación del electrodo, sino también emergen independientemente de regiones cerebrales remotas; se manifiestan fácilmente en el sistema límbico, particularmente en la amígdala y en el hipocampo. La mayor frecuencia de SIS se observa durante las convulsiones tipo 3 y 4 para después disminuir progresivamente y desaparecer dentro de los primeros 5 días después de terminado el proceso de inducción. Por lo tanto, en este modelo las SIS son transitorias y el aumento en la sensibilidad a la estimulación eléctrica es permanente, estos datos revelan que la estimulación periódica de un buen número de estructuras del cerebro anterior conduce al desarrollo e intensificación progresiva de convulsiones conductuales y eléctricas en diversas especies animales. Cada estímulo induce aparentemente un nivel mayor de excitabilidad neuronal, de tal manera que el siguiente, aún cuando de la misma intensidad que su predecesor, genera una respuesta neural más intensa. Una de las características importantes del fenómeno de "kindling" es el hecho de que la estimulación induce una alteración de larga duración y probablemente permanente,

que persiste después de la destrucción del sitio original de estimulación. Además la estimulación continua conduce a un estado que se hacalificado de verdadera epilepsia, con la presencia de convulsiones espontáneas recurrentes.

Por otro lado, se ha encontrado que las convulsiones inducidas por "kindling" son susceptibles a diversos anticonvulsivos.

Se han descrito numerosos anticonvulsivos con efecto específico en este modelo y su DE_{50}. Y cabe subrayar que la fenitoina, la fenacemida, la acetazolamida, la trimetadiona y la etosuccimida, son ineficaces en dosis exentas de efectos neurotóxicos.

Como ya se mencionó y por todo lo anterior, se considera al kindling como un modelo de frontera para el estudio del estado convulsivo y de la plasticidad neuronal.

Durante la inducción y el establecimiento del fenómeno es posible observar una gama de respuestas neuronales,desde las postdescargas localizadas y las convulsiones focales hasta las crisis ganeralizadas. La plasticidad neuronal del modelo ofrece la oportunidad especial para estudiar la habilidad de los fármacos para influir sobre estos cambios progresivos, de tal manera, que pueden reflejar los mecanismos subyacentes a la acción de los fármacos o al desarrollo de las convulsiones.

Por tanto, y en atención al interés particular de nuestro laboratorio por los modelos experimentales, aquellos creados por la propia naturaleza y que a nuestro juicio representan una aproximación más cercana a las desviaciones patológicas observadas en el hombre, consideramos conveniente dirigir algunos de nuestros esfuerzos al desarrollo de este modelo con el propósito práctico inicial de emplearlo sistemáticamente en nuestro programa universitario de búsqueda de nuevos medicamentos. Tal propósito no se llevó a cabo; la información disponible nos hizo patente las dificultades prácticas de emplearlo como un modelo de cernimiento. Asimismo, que su mayor utilidad podría lograrse en caracterizaciones más avanzadas.

Tal circunstancia, y la tesis manejada por varios autores en el sentido de que la estimulación subumbral repetida genera cambios permanentes en la excitabilidad neuronal, nos permitió concebir la idea de que era factible su reproducción en un tejido que por sus cualidades especiales se ha venido trabajando en nuestro Departamento durante más de 10 años: el ileo aislado de cobayo..

La posibilidad parecía remota, no se encontraron en la literatura rastros de esfuerzos de esta naturaleza; sin embargo, la hipótesis tenía a su favor el antecedente de la singular serie de experiencias y conocimientos que Miguel Luján y col. han venido acumulando y generando con el empleo de este tejido. En forma breve me referiré a continuación a los antecedentes más directos sobre el empleo del ileo aislado de cobayo en el estudio del mecanismo de acción farmacológica.

En la búsqueda de modelos biológicos comparativamente menos complejos que el sistema nervioso central para el análisis del efecto de los opiáceos, desde hace más de 25 años, se encontró que algunos órganos periféricos de diferentes especies son sensibles al efecto de estos fármacos, particularmente los del tracto gastrointestinal; asimismo, que el intestino de cobayo es más sensible a la morfina que el de otras especies animales.

Los estudios llevados a cabo en la preparación íntegra del ileo aislado de cobayo y la preparación plexomientérico-músculo longitudinal, demostraron que este tejido es exquisitamente sensible al efecto de los narcóticos.

Por su relación con el tema que nos ocupa, conviene subrayar el reporte de Paton en 1957, quien fue el primero en demostrar que estos fármacos inhiben, en concentraciones extremadamente bajas, la contracción y liberación de acetilcolina inducidas por la estimulación eléctrica. A partir de este informe se sucedieron numerosas investigaciones que validaron la utilidad en el estudio de los efectos agudos y crónicos de los opiáceos. Por los resultados de estas investigaciones se aceptó que las características farmacológicas de los receptores del sistema neuronal del ileo de cobayo son análogas a las de los receptores morfínicos localizados en el sistema nervioso central.

Asimismo se identificó la presencia de diversos neurotransmisores, neuromoduladores, neurohormonas y neuromediadores.

Por otro lado, se confirma que la estimulación eléctrica a altas frecuencias libera acetilcolina y otros productos endógenos. Otro antecedente interesante lo constituye el reporte Puig y col. (1978) quienes observaron que el estímulo eléctrico a ciertas frecuencias induce una inhibición de la respuesta contractil del intestino muy semejante a lo observado con la morfina. Finalmente, en 1980, el grupo de Miguel Luján (1981) informa por primera vez que la estimulación eléctrica a altas frecuencias (10 Hz, 0.5 msec, voltaje supramáximo), aplicada por periódos de 15 min, induce un estado de dependencia física semejante al que se presenta en los intestinos previamente expuestos a los opiáceos. Con esta serie de experimentos se ganó experiencia con el procedimiento de estimulación eléctrica y se detectó la importancia biológica que tienen las variaciones sutiles en los parámetros de estimulación.

Los resultados que aquí se reportan provienen de experimentos llevados a cabo en cobayos macho con peso de 300 a 500 g. Los animales fueron privados de alimento durante 12 hs y sacrificados entre las 9:00 y las 11:00 hs. Se extrajo rápidamente la porción

terminal del ileo, separando los últimos 20 cms. Se cortaron segmentos de 3 a 4 cm, que se colocaron en un recipiente de cristal que contenía una solución de Krebs bicarbonatada. El contenido intestinal fue eliminado cuidadosamente perfundiendo líquido a través del volúmen intestinal. Cada segmento fue colocado en una cámara de tejido aislado que contenía la solución de Krebs a 37°C, burbujeada con una mezcla de O_2 y CO_2. La tensión inicial fue de 1 g y la actividad espontánea se registró por medio de un transductor de fuerza (FT03) conectado a un polígrafo Grass. Después de un período de equilibrio de 30 min, el intestino fue estimulado coaxialmente por medio de un estimulador Grass 588 y dos electrodos de acero inoxidable; el ánodo fue colocado intraluminalmente. Se aplicaron inicialmente pulsos rectangulares de 0.5 mseg de duración y de voltaje suficiente para la obtención de respuestas máximas a una frecuencia de 0.1 Hz.

Los primeros esfuerzos se encaminaron a la búsqueda de los niveles de estimulación subumbral cuya aplicación breve e intermitente diera lugar a cambios significativos en la actividad espontánea del intestino. Tal objetivo se logró en la primer serie de experimentos. En experimentos ulteriores se modificaron algunos parámetros de estimulación con el fin de producir una alteración considerable y sostenida.

Se pudo comprobar que la aplicación de un estímulo eléctrico subumbral de 20 Hz durante 10 segundos no altera la actividad espontánea del tejido. Asimismo, que la aplicación del mismo estímulo a intervalos de 20 min traduce progresivamente modificaciones profundas en dicha actividad. Se aprecia que dichas alteraciones no son aparentes después del 5° estímulo, y que se inician, en la mayor parte de los experimentos realizados, alrededor de la 10a estimulación. El fenómeno se hace evidente por la presencia de contracciones intermitentes, ligeramente mayores que las propias de la actividad basal seguidas o no de una contractura transitoria y, habitualmente, con un ligero aumento del tono. Con fines prácticos, las contracciones de magnitud intermedia serán descritas como espigas. En la mayor parte de los experimentos, los cambios dramáticos se presentan con la aplicación del 15° estímulo. Se registran a partir de este momento, y sin relación directa con la aplicación del estímulo eléctrico, series de contracciones vigorosas, máximas, de orden de 5 a 6 g de tensión, las que pueden o no ir seguidas de una contractura más o menos sostenida.

Uno de los hallazgos más significativos fue el hecho de que, aún después de suspendida la estimulación intermitente, que habitualmente ocurre después del 15° estímulo, el fenómeno persistió a lo largo del tiempo que pudimos continuar el experimento. A este respecto, cabe subrayar que la preparación y montaje de una serie de 4 a 8 tejidos requiere de aproximadamente 2 horas. Asimismo, que la serie de 15 estímulos necesita de un lapso de 5 horas.

Se ha observado que el fenómeno persiste con sus características básicas después de 6 horas de suspendida la estimulación. Conviene recordar en este momento que en el animal íntegro se requieren aproximadamente 350 estimulaciones para que el "kindling" sea un fenómeno espontáneo y autosostenido.

En esta serie de registros se puede apreciar que la frecuencia de disparo es variable de un intestino a otro; se han encontrado frecuencias relativamente bajas (3/min) y relativamente altas (20/min); en este caso se presentan salvas continuas de contracciones máximas y espigas.

En el ileo de cobayo la alteración funcional puede lograrse con frecuencia de 10 a 40 Hz; sin embargo, el fenómeno se induce más rápidamente y es más vigoroso a 20 Hz. También se ha encontrado que el intervalo más apropiado es de 20 minutos sin que hasta el momento se hayan definido con precisión los lapsos mínimos y máximos; aspectos que tampoco se han precisado para la duración de la aplicación del estímulo. Por otro lado, se ha encontrado que la alteración funcional se hace aparente en el intervalo comprendido entre la 10a y la 12a estimulación y que es completa después de la 15a estimulación. Asimismo, que la porción terminal del ileo, de 5 a 10 cm. antes de su unión con el ciego, es el segmento más susceptible a este efecto. Hasta el momento sólo se han utilizado intestino de cobayo. Se hace hincapié en la permanencia de la serie de contracciones-contracturas espontáneas, que es superior a las 6 hs, una vez que cesa la aplicación del estímulo eléctrico.

Con el propósito de ampliar las analogías entre este fenómeno y el descrito en el animal íntegro, se procedió a determinar su susceptibilidad al efecto de los anticonvulsivos. Se pudo observar que el fenobarbital y la difenilhidantonina en dosis de 3×10^{-7} y 1×10^{-6} M, respectivamente, inhiben claramente las alteraciones desencadenadas por la estimulación subumbral repetida; la inhibición fue dosis dependiente y fue completa con dosis del orden de 1×10^{-5} M.

En ambos casos, el efecto fue aparente durante el lapso en que el anticonvulsivo se mantuvo en contacto con el tejido y desapareció con el lavado del mismo. Cabe mencionar que ninguno de estos fármacos tiene propiedades anticolinérgicas a las dosis probadas.

Por los datos presentados, y considerando que el término "kindling" se emplea para referirse a los cambios progresivos que resultan de la estimulación

eléctrica subumbral repetida, se puede concluir que fue posible inducir *in vitro* el desarrollo de este fenómeno.

III. KINDLING EN LA MEDULA ESPINAL

AUGUSTO FERNANDEZ-GUARDIOLA*
FRANCISCO PELLICER-GRAHAM

El fenómeno fisiológico de la potenciación postetánica (PPT), consiste en estimular una aferencia nerviosa con altas frecuencias (100-500 Hz), lo que produce un incremento en la respuesta eferente; este incremento depende del tiempo que se aplique la estimulación tetanizante, es decir, con un tren de estímulos de 15 segundos la potenciación de la respuesta probada mediante pulsos simples se mantiene por 3-5 minutos. Este fenómeno fue estudiado por Lloyd[15] en la médula espinal (ME) de gatos a los que se les estimulaban aferencias nerviosas que provocaban reflejos monosinápticos. La PPT de las vías polisinápticas medulares fue estudiada por Wilson,[23] quién encontró que se producía con estímulos de menor frecuencia (25-100 Hz) que los utilizados para los reflejos monosinápticos (500 Hz); Wilson encontró también que la potenciación obtenida era de menor duración (15-25 segundos) que la de los monosinápticos y señaló, asimismo, que la máxima potenciación se obtenía en los componentes tempranos del reflejo. Todas estas características muestran diferencias cualitativas y cuantitativas entre la potenciación de los reflejos medulares monosinápticos y polisinápticos.

Spencer y col.[19] realizaron una serie de experimentos en los que mostraron que los efectos de la PPT sobre los reflejos monosinápticos, podrían prolongarse por más de 2 horas en gatos espinales agudos. Aplicaron estímulos tetanizantes de 7 y 20 minutos a 500 Hz y obtuvieron potenciaciones que duraron 12 minutos en el primer caso y más de 2 horas en el segundo; a este fenómeno lo denominaron potenciación "ultra larga", recalcando que el tiempo de 20 minutos utilizado para el estímulo tetanizante coincide con el tiempo que se necesita para la "consolidación" en los procesos de aprendizaje. Hasta aquí hemos citado trabajos en los que el tren tetanizante se aplicó durante distintos tiempos y en donde se obtuvieron potenciaciones por varios minutos e incluso horas.

*Académico titular.
Francisco Pellicer-Graham. Departamento de Neurofisiología. División de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la PPT; los primeros intentos[15,22] se hicieron con base en la observación de que la estimulación tetánica daba como resultado una hiperpolarización presináptica, la cual tenía un curso temporal paralelo a la potenciación. Ellos propusieron que la hiperpolarización facilitaba la invasión del impulso presináptico hacia las ramas terminales. Curtis y Eccles[2] sugirieron que la PPT se debía a cambios sinápticos, es decir, a un incremento en la movilización del neurotrasmisor, inducido por el incremento en los impulsos presinápticos. En estudios posteriores Martín y Pilar[16] mostraron que la terminación presináptica del ganglio ciliar de las aves, no modifica su potencial de membrana después del estímulo tetanizante. De esta forma resulta poco probable que la hiperpolarización de la terminal presináptica sea el mecanismo responsable de la PPT. Katz y Miledi[11] trabajaron con preparaciones neuromusculares y propusieron que la facilitación de la liberación de neurotrasmisor, a corto plazo, está determinada por un residuo de calcio activo que entra a la membrana del axón terminal durante el impulso nervioso; más aún, Kretz y col.[12] encontraron que la PPT en neuronas de Aplisia, se asocia a una acumulación de calcio en la presinápsis.

Por otro lado, se ha demostrado que es posible inducir cambios paulatinos en las repuestas del SN, de más duración y permanencia que la PPT, mediante estimulación eléctrica discreta, es decir, de baja intensidad, corta duración y repetida a intervalos fijos que van de 15 minutos a 48 horas. Goddard y col.[7] utilizaron este tipo de estimulación en el núcleo amigdalino de ratas estimuladas cada 24 horas y observaron cambios conductuales progresivos y crisis convulsivas generalizadas. A este fenómeno le denominaron Kindling o encendimiento. Douglas y Goddard[3] y Lomo,[14] demostraron la potenciación de largo plazo en la vía monosináptica perforante del hipocampo y encontraron que si se estimulaba la corteza entorrinal con un tren de 120 Hz y se probaba la vía con estímulos simples 24 horas después, la respuesta se encontraba potenciada y permanecía así cuando menos 12 días y en algunos casos hasta 2 meses.

La técnica de estimulación para producir el fenómeno de encendimiento en la amígdala del lóbulo temporal, ha sido aplicada a otras estructuras, tales como el hipocampo, la corteza motora y las estructuras olfatorias, entre otras,[1,7,21] con resultados similares de desarrollo de actividad epiléptica; sin embargo, la estimulación de otros sitios del cerebro tales como las estructuras caudales subcorticales o el área tegmental ventral, no desarrollan crisis convulsivas aun después de dos meses de estimulación diaria. No obstante, se ha demostrado[20] que la estimulación reiterada da lugar a un fenómeno aná-

logo caracterizado por ciertas modificaciones bioeléctricas y conductuales que son permanentes. Estudios realizados por Fernández-Guardiola y col.[4] demostraron que cuando se estimulan diariamente, con corrientes de baja intensidad, estructuras que no se relacionan con el sistema límbico, como es el núcleo dorsal del rafé, se producen cambios conductuales en los patrones de sueño de los animales de experimentación, sin producirse crisis convulsivas. En otro trabajo del mismo grupo[5] en el que estimularon el quiasma óptico en gatos, también con baja intensidad, cada 30 nimutos observaron cambios progresivos en la amplitud de los potenciales evocados luminosos y en los potenciales antidrómicos registrados en el electroretinograma.

Tomando en cuenta estos antecedentes y con el fin de investigar si era posible producir cambios progresivos en estructuras del sistema nervioso menos complejas y mejor estudiadas en sus relaciones citoarquitectónicas, se pensó en realizar experimentos en la médula espinal del gato. Los estudios inmunohistoquímicos y neurofarmacológicos sobre las substancias que median la trasmisión de las distintas aferencias y grupos celulares en la médula espinal, han aportado el conocimiento para entender el papel que juegan éstas en la trasmisión de información. Hunt y col.[9,10] realizaron estudios de microscopía electrónica e inmunohistoquímicos, donde localizaron metionina-encefalina en las láminas I y II de Rexed[17] en la médula espinal. Hay pruebas de la existencia de péptidos opioides endógenos en las neuronas, relacionadas con la trasmisión y modulación de la información sensorial y dolorosa en la médula espinal. Ruda,[18] utilizando una técnica combinada de inmunocitoquímica y marcado retrógrado con peroxidasa de rábano, encontró que las células de la lámina V que proyectan al tálamo, tienen sobre su soma, receptores a encefalinas. Estas observaciones muestran que uno de los principales sitios sinápticos de modulación encefalinérgica en la trasmisión de información nociceptiva es la lámina V. Asimismo, Fields y col.[6] reportaron que dos tipos de receptores a opiáceos, el mu, con mayor afinidad por la morfina, y el delta, con mayor afinidad por las encefalinas, se encuentran en los aferentes primarios de pequeños diámetros y apoyan la idea de que existen dos poblaciones separadas de receptores a opiáceos, una pre y otra postsináptica y con una proporción más grande del receptor delta en los elementos postsinápticos del asta dorsal de la ME. Por otro lado, Lamotte y col.[13] reportaron que además de una gran cantidad de receptores a opioides endógenos y exógenos en las láminas II y III de Rexed, se encuentran receptores a estos péptidos en el asta ventral de la ME. Un hallazgo de importancia fue el realizado por Godfarb y Hu[8] en el que encontraron un aumento en la amplitud de los reflejos medulares del gato, provocado por la administración de naloxona.

Método

Los experimentos que realizamos se llevaron a cabo en gatos espinales agudos a los que se les disecaron, para su estimulación, aferentes musculares de la pata (N. Tibial, N. Gastrocnemio, N. Peroneo) y sensoriales (N. Sural), con el fin de registrar la actividad mono y polisináptica en las raíces ventrales L7, L6 y S1. Se registró el potencial de campo y la actividad multiunitaria por medio de un microelectrodo a distintas profundidades de la sustancia gris de la ME, así como la salva aferente registrada en el dorso de la médula. La estimulación que se utilizó fue un tren de pulsos de 0.3 ms a 100 Hz, durante 3 segundos, con el objeto de producir una PPT discreta; el efecto se probó con pulsos simples a 0.2 Hz inmediatamente después del tren y la estimulación tetanizante se repitió cada 20 minutos; las corrientes de estimulación fueron de 600 a 1500 uA.

Resultados

Los resultados mostraron que si se repite (cada 20 minutos) una estimulación tetanizante discreta, se obtiene una potenciación de los reflejos mono y polisinápticos cada vez mayor, es decir, existe un aumento progresivo y acumulativo de la amplitud de los reflejos, de manera acentuada con los reflejos polisinápticos o con las partes polisinápticas tardías de los reflejos monosinápticos, especialmente las que se encuentran entre 12 y 16 ms. (Fig. 1)

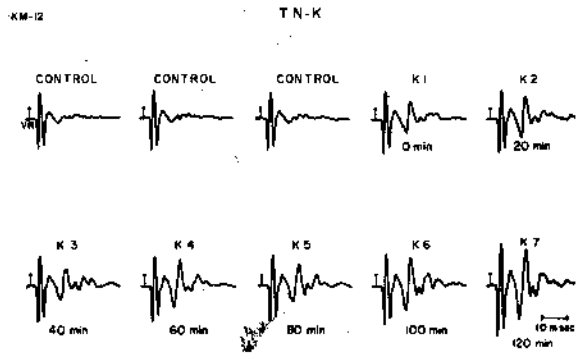


Figura 1. Se muestra la acumulación de la potenciación postetánica en los reflejos producidos por la estimulación del N. tibial a 100 Hz, 3 seg, cada 20 min., y registrados en la raíz ventral L7. Todos los trazos son el promedio de 8 potenciales. Nótese el incremento progresivo en la amplitud del componente monosináptico y de forma acentuada el polisináptico, especialmente los tradíos (16 ms.).

Los potenciales de campo y la actividad multiunitaria también aumentaron; en el primer caso su voltaje, además de la aparición de componentes polisinápticos tardíos y que acortaron su latencia de aparición de 3 a 4 ms; en el segundo caso incrementando su frecuencia de disparo. Todos estos incrementos se acentuaron con la administración de naloxona, en dosis que fueron de 0.2 a 0.8 mg/kg i.v. (Figs. 2,3).

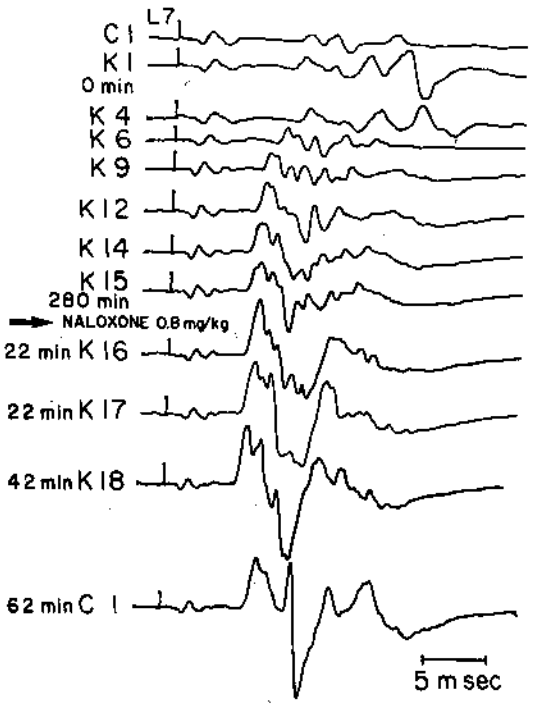


Figura 2. Reflejo mono y polisináptico producido por la estimulación del N. peronéo, registrado en la raíz ventral L7, C, trazo control. Nótese que del trazo marcado con PPT 1 al marcado con PPT 15, se observa una disminución en la latencia de aparición del reflejo (3.66 ms.), así como el incremento progresivo del voltaje del mismo. Después de la administración de naloxona (0.8 mg/kg.i.v.,) el acortamiento de la latencia y el voltaje fue mayor (4.96 ms.).

Discusión

Estos resultados muestran que es posible producir cambios a largo plazo, 6-8 horas, en la efectividad de la respuesta refleja medular, debidos esencialmente a la repetición a intervalos fijos, de la estimulación tetanizante.

Estos cambios implican considerar un enfoque distinto para el estudio de la fisiología de la ME y en general del SN. Tradicionalmente el análisis de los eventos se ha situado en el lapso de los milisegundos, por ejemplo, los potenciales posinápticos excitadores o inhibidores, la inhibición pre o postsináptica e inclusive la PPT. Este enfoque permite estudiar fenómenos como el aprendizaje y la memoria.

Aunado a los procesos electrofisiológicos, es evidente el papel que juegan los opioides endógenos como moduladores inhibitorios, dado que al administrar un antagonista de los mismos, la naloxona, se produce un aumento mayor en las respuestas es-

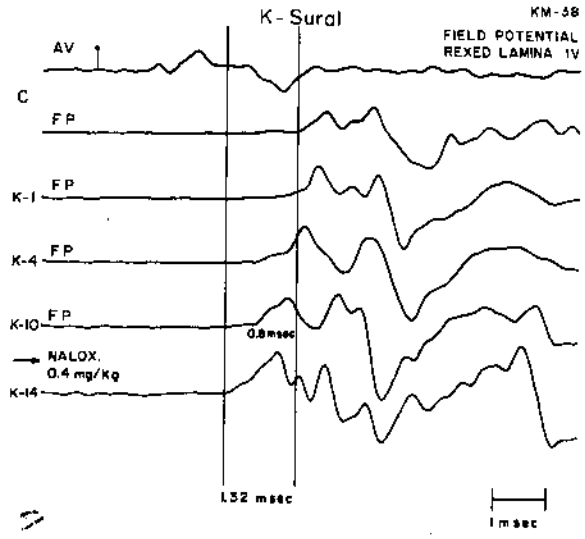


Figura 3. Se muestra el acortamiento de la latencia y aumento en el voltaje del potencial de campo del N. Sural, registrado mediante un microelectrodo en la lámina IV de la sustancia gris medular. SA es el trazo de la salva aferente; C es el trazo control del potencial de campo (PC); de PPT 1 a PPT 10 hay un acortamiento de 0.8 mseg. Después de la administración de naloxona (0.4 mg/kg i.v.), el acortamiento de la latencia del PC control al trazo marcado como PPT 14, es de 1.32 mseg.

tudiadas, es decir, incrementos en la amplitud de los reflejos, especialmente en los componentes que se encuentran entre 12-16ms, así como aumento en los potenciales de campo registrados en el asta dorsal y en la lámina VII. Hay que hacer notar que la facilitación que presenta la actividad de la lámina V, tanto por la potenciación repetida, como por la administración de naloxona, se transmite a motoneuronas del asta ventral, aumentando no solamente la actividad refleja, sino también la actividad multiunitaria espontánea recogida en la raíz ventral. Esta actividad disminuye su frecuencia de disparo de manera importante, cuando se administra a la preparación un opiáceo como la pentazocina (7 mg/Kg. i.v.). Estos resultados pueden explicar la contractura muscular que acompaña al dolor crónico; inclusive el aumento progresivo de las respues-

tas que se producen cuando se estimula el N. Sural, que además de trasmitir información cutánea trasmite información dolorosa, podría ser el mecanismo mediante el cual se produce la causalgia, es decir, episodios de dolor muy intensos.

Referencias

1. CAIN, D.P.: *Seizure development following repeated electrical stimulation of central olfactory structures.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1977; *290:* 200.
2. CURTIS, D.R. y ECCLES, J.C.: *Synaptic action during and after repetitive stimulation.* J. Physiol. (Lon.) 1960; *150:* 374.
3. DOUGLAS, R.M. y GODDARD, G.V.: *Long term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus.* Brain. Res. 1975; *86:* 205.
4. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.; JURADO, J.L. y CALVO, J.M.: *Repetitive low intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleous kindling.* En: Wada, J.A. (ed.). *Kindling two.* Nueva York. Raven Press. 1981a. pág. 99.
5. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.; CONDES-LARA, M. y CALVO, J. M.: *Synaptic Changes induced by optic chiasm low intensity repetitive electrical stimulation: The kindling effect.* En: Tapia, R. y Cotman, C.W. (eds.). *Regulatory Mechanisms of Synaptic Transmission.* Nueva York. Plenum Press. 1981b. pág. 331.
6. FIELDS, H.I.; EMSON, P.C.; LEIGH, B.K.; GILBERT, R. y IVERSEN, L.L.: *Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers.* Nature. 1980; *284:* 351.
7. GODDARD, G.V.; Mc. INTYRE, D.C. y LEECH, C.K.: *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.* Exp. Neurol. 1969; *15:* 295.
8. GODFARD, J. y HU. J.W.: *Enhancement of reflex by naloxone in spinal cats.* Neuropharmacol. 1976; *15:* 785.
9. HUNT, S.P.; KELLY, J.S. y EMSON, P.C.: *The electron microscopy localization of methionine-enkephalin within the superficial layers (I and II) of the spinal cord.* Neuroscience. 1980; *5:* 1871.
10. HUNT, S.P.; KELLY, J.S.; EMSON, P.C.; KIMMEL, J.R.; MILLER, R.J. y WU. J.Y.: *An inmunohistochemical study of neuronal population containing neuropeptides of aminobutyrate whithin the superficial layers of the rat dorsal horn.* Neuroscience. 1981; *6:* 1883.
11. KATS, B. y MILEDI, R.: *The role of calcium in neuromuscular facilitation.* J. Physiol. 1968; *195:* 481;
12. KRETZ, R.; SHAPIRO, E. y KANDEL, E.R.: *Post-tetanic potentiation at an identified synapse in Aplysia correlated with a CA2 + Activated K + current in the presynaptic neuron: Evidence for CA2 + accumulation.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1982; *79:* 5430.
13. LAMOTTE, C.; CANDACE, B. y SOLOMON, H.: *Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section.* Brain Res. 1976; *112:* 407.
14. LOMO, T.: *Potentiation of monosynaptic EPSA'S in the perforant path-granule synapse.* Exp. Brain Res. 1971; *12:* 46.
15. LLOYD, D.P.C.: *Post-tetanic potentiation of responses in monosy naptic pathways of the spinal cord.* J. Gen. Physiol. 1949; *33:* 147.
16. MARTIN, A.R. y PILAR, G.: *Presynaptic and postsynaptic events during post-tetanic potentiation and facilitation, in the avian ciliary ganglion.* J. Physiol. 1964; *175:* 17.
17. REXED,B.: *The cytoarchitectonic organization of the spinal cord of the cat.* J. Cell. Comp. Neurol. 1952; *96:* 415.
18. RUDA, M.A.: *Opiates and Pain Pathways: Demonstration of enkephalin synapses on dorsal horn projection neurons.* Science. 1982; *215:* 1523.
19. SPENCER, W.A. y WIGDOR, R.: *Ultra-late P + P of monosynaptic reflex responses in cat.* Physiologist. 1965; *8:* 278.
20. STEVENS, J. y LIVERMORE, A. Jr.: *Kindling of the mesolimbic dopamine system: Animal model of psychosis.* Neurol. 1978; *28:* 36.
21. WADA, J.A.; OSANA, T. y MIZOGUCHI, T.: *Recurrent spontaneous seizure state induced by prefrontal kindling in senegalese baboons, papio papio.* Can. J. Neurol. Sci. 1975; *2:* 477.
22. WALL, P.D. y JOHNSON, A.R.: *Changes associated with post-tetanic potentiation of a monosynaptic reflex.* J. Neurophysiol. 1958; *21:* 148.
23. WILSON, V.J.: *Post-tetanic potentiation of polysynaptic reflexes of the spinal cord.* J. Gen. Physiol. 1955; *39:* 197.

IV. KINDLING EN EL LOBULO TEMPORAL

JOSÉ MARÍA CALVO*

Existen en la actualidad diferentes modelos experimentales de epilepsia con los que, sin lugar a dudas, se ha logrado un gran avance en el estudio de su fisiopatología. Algunos de estos modelos como el electrochoque o la administración de dosis convulsivantes de metrazol, permiten el análisis del umbral y la duración de crisis convulsivas generalizadas. Otros modelos, como la aplicación tópica cerebral de penicilina o de ácido kaínico, hacen posible el análisis de focos epilépticos que, en ocasiones culminan en crisis convulsivas generalizadas, sin embargo, es difícil determinar con precisión todos los cambios que acompañan al proceso de epileptización.

Goddard y col. (1969) describen por primera vez el fenómeno del kindling** de la amígdala del lóbulo temporal, en la rata. Este modelo experimental de epilepsia es el método más convincente para el análisis de los cambios fisiológicos que acompañan a la epileptogénesis. El fenómeno del kindling amigdalino (KA) se produce por la aplicación repetida de estímulos eléctricos breves y de baja intensidad, que provocan posdescargas (PDs) amigdalinas focales, cuya duración y frecuencia se incrementa progresivamente, se propagan hacia la amígdala contralateral y hacia la corteza cerebral, culminando en crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas. A su vez, las crisis focales y generalizadas se acompañan de cambios conductuales característicos.

Otra ventaja del KA es que los cambios fisiolgícos y conductuales que provoca, son permanentes. Es decir, que una vez establecidas las crisis convul-

* Departamento de Cronobiología. División de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

** Su traducción al español es encendimiento.

sivas generalizadas (CCGs) y suspendida la estimulación eléctrica por varios meses, las CCGs aparecen al aplicar nuevamente un estímulo, o bien, estas pueden ocurrir de manera espontánea. Por ello, Goddard y col. (1969) también propusieron al KA como un modelo de aprendizaje y de memoria.

Desde el punto de vista filogenético, el fenómeno del KA ocurre en una amplia variedad de especies. Este fenómeno se ha demostrado en la rana, el lagarto, el ratón, el jerbo, la rata, el conejo, el gato, el perro, el mono rhesus y el mono babuino (McNamara y col., 1980; Joy, 1985). En cada especie, los cambios neurofisiológicos y conductuales suceden con un mínimo de variación. En cambio, el número de estimulaciones necesarias para el establecimiento de CCGs varia de especie a especie (Cuadro I).

Para el desarrollo del proceso del kindling es necesario considerar lo siguiente:

CUADRO I

Número aproximado de estímulos con intervalos de 24 horas para provocar las CCGs del kindling amigdalino.

Especie	Número
Rata	8 - 12
Gato	18 - 30
Primate Babuinos	60 - 70
Primate Mono rhesus	150 - 200

Existe una relación entre el sitio cerebral estimulado y su velocidad de desarrollo. Asimismo, hay una realción entre la región estimulada y la posibilidad de desarrollo. Goddard y col. (1969) encontraron que la amígdala del lóbulo temporal es el sitio donde el proceso del kindling progresa más rápido. Las estructuras que le siguen en orden decreciente son: el globus pallidus, la corteza piriforme, área olfatoria, corteza entorrinal, bulbo olfatorio, área septal, área preóptica, núcleo caudado, putamen e hipocampo y por último la corteza cerebral. Asimismo, las manifestaciones conductuales del kindling también se relacionan con el sitio estimulado. Las diferentes regiones del sistema límbico producen una progresión similar de respuestas conductuales (Racine, 1972; Wada y Sato, 1974) y son diferentes a las observadas cuando se estimula la corteza cerebral (Racine, 1975). Por otra parte, se ha demostrado que en la mayor parte del tallo cerebral, cerebelo, tálamo, núcleo rojo y sustancia nigra, no es posible el desarrollo del kindling.

El kindling también se puede producir en regiones del sistema nervioso, donde la estimulación eléctrica no culmina en crisis convulsivas generalizadas, pero provoca cambios progresivos en las funciones de la región estimulada. Stevens y Livermore (1978) encontraron que el kindling del área tegmental ventral, provoca progresivamente conductas de huida, miedo y ocultamiento en los gatos. Fernández-Guardiola y col. (1981), encontraron que el kindling del núcleo rafe dorsalis disminuye la latencia a la fase del sueño paradójico (SP) y la amplitud de los potenciales fásicos ponto-geníiculo-occipital (PGO) del SP.

Las características del estímulo eléctrico son determinantes para el desarrollo del kindling. La estimulación comúnmente utilizada consiste en la aplicación repetida de un tren de pulsos bifásicos de un milisegundo, durante un segundo y con una frecuencia de 60 Hz, a intervalos fijos de 24 horas. Las estimulaciones con frecuencias de 25 o 150 Hz son igualmente efectivas (Goddard y col., 1969). Por el contrario, la aplicación de pulsos a una frecuencia de 1 Hz durante 60 segundos no induce PDs ni el fenómeno del kindling (McNamara, 1978).

El intervalo de los estímulos es otra variable importante en este proceso. Los intervalos de uno o siete días son igualmente efectivos. Cuando los intervalos son de 12 horas o menores, se requieren más estimulaciones. En cambio, la estimulación continua durante dos o tres días y la aplicada a intervalos menores de 20 minutos, provocan la inhibición de las PDs y por lo tanto del proceso del kindling (Goddard y col. 1969, Racine y col., 1973).

Los eventos conductuales que acompañan a las PDs o la secuencia de estos durante el KA, son diferentes según la especie animal estudiada. Las conductas de la rata y los primates se han clasificado en cinco estadios (Racine, 1972; Wada, 1978) y las del gato en seis (Wada y Sato, 1974) (cuadro II). Es importante aclarar que a las conductas descritas en cada uno de los estadios, a partir del estadio II, se les agregan en orden progresivo los componentes conductuales de los estadios anteriores.

Debido a que el KA ofrece la posibilidad de analizar con precisión los cambios fisiológicos y conductuales que acompañan a la epileptogénesis y a las crisis establecidas, ha sido utilizado como modelo para el abordaje neurofisiológico, neurofarmacológico, neuroquímico y conductual de la epilepsia, en numerosas investigaciones.

Un estado fisiológico que se ha relacionado con la ocurrencia de crisis epilépticas, es el sueño.

La relación entre el sueño y la epilepsia fue destacada desde el siglo pasado (Féré, 1890). Con el advenimiento de la Electroencefalografía (EEG) se descubrió que las etapas iniciales del sueño de ondas lentas (SOL), facilitan la aparición de descargas paroxísticas. Más tarde, el descubrimiento del SP (Aserinski y Kleitman, 1953) permitió a otros inves-

CUADRO 2

Cambios conductuales durante del desarrollo del kindling amigdalino

Estadio	Rata	Gato	Primate
I	Movimientos faciales y de la boca	Contracciones faciales y palpebrales ipsilaterales al sitio de estimulación	Conducta de búsqueda visual seguida por giros repetitivos de la cabeza
II	Movimientos verticales de la cabeza	Contracciones faciales y palpebrales bilaterales	Movimientos nasolabiales ipsilaterales al sitio estimulado, seguidos por automatismos
III	Mioclónicas de los miembros anteriores	Movimientos verticales de la cabeza, masticatorios y salivación	Mioclónicas del hemicuerpo ipsilateral al sitio estimulado y contracciones faciales contralaterales
IV	Postura de sentado con extensión del cuerpo en posición vertical	Giro de la cabeza hacia el lado contralateral al sitio de estimulación, con extensión tónica del miembro anterior contralateral y marcha en círculos	Generalización de las crisis con una marcada asimetría
V	Levantamiento repetidos sobre las patas traseras y caida	Mioclónicas de los cuatro miembros	Convulsiones tónico clónicas generalizadas
VI		Crisis convulsiva generalizada tónico clónica	

tigadores analizar la ocurrencia de crisis focales o generalizadas, según las diferentes fases del sueño. De esta manera, se ha demostrado que el SOL facilita la instalación de crisis focales y generalizadas y que durante el SP, solo se registran crisis focales y en una cantidad menor que las registradas durante la vigilia y el SOL (Passouant y col. 1963; Cadilhac, 1982). Por otra parte, se ha encontrado que en relación al estado de vigilia, el umbral a las crisis epilépticas se encuentra disminuido durante el SOL y aumentado durante el SP (Cohen y col., 1970; Sato y Nakashima, 1975) y que la privación del SP, disminuye el umbral a las crisis (Owen y Bliss, 1970; Shouse y Sterman, 1982). Todos estos datos sugieren importantemente un efecto depresor del SP sobre la actividad convulsiva. Sin embargo, ha sido poco analizado su efecto depresor sobre la epileptogénesis.

Por otro lado, se ha descrito un efecto deletéreo de la ocurrencia de CCGs o del desarrollo del KA, sobre el SOL y el SP (Cohen y Dement, 1966; Shouse y Sterman, 1982), llegándose a relacionar a la epilepsia con los trastornos del sueño (Shouse, 1986).

En nuestro laboratorio, hemos utilizado al KA para el estudio de las relaciones entre el sueño y la epilepsia. Por una parte, hemos analizado la influencia del SP sobre el desarrollo del KA y por otra parte, el efecto del KA sobre la organización del sueño. Ambos análisis se han llevado a cabo en gatos en preparación crónica, con electrodos para el registro poligráfico del sueño (electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma y actividad PGO) y para el registro y estimulación de la amígdala del lóbulo temporal.

Con objeto de determinar si el efecto depresor del SP también se ejerce sobre la epileptogénesis, en nuestros experimentos hemos comparado en dos grupos animales, el desarrollo del KA durante el estado de vigilia (KV), con el desarrollo de éste, al estimular la amígdala durante una salva de potenciales PGO del SP (KSP). En ambas situaciones, también se analizó diariamente la organización y los aspectos cuantitativos del estado de vigilia y las

fases de SOL y SP, a partir de registros poligráficos de 8 horas de sueño (Calvo y col., 1982).

Los resultados obtenidos mostraron que el SP retarda importantemente el desarrollo del KA. Desde los primeros estímulos, la duración de las PDs amigdalinas fue significativamente menor en el grupo KSP que en el grupo KV, manteniéndose esta diferencia hasta que los animales del grupo KV alcanzaron las CCGs (Figura 1). La frecuencia de las espigas también fue significativamente menor en las PDs de los animales KSP que en las PDs de los animales KV. La propagación de las PDs hacia la amígdala contralateral y hacia la corteza cerebral, fue significativamente más lenta en el grupo KSP (21 y 28.1 días respectivamente) que en el grupo KV (2.1 y 7.6 días respectivamente). Asimismo, la evolución de los estadios conductuales fue significativamente más lenta en el grupo KSP que en el grupo KV, debido al aumento significativo de la duración de los estadios I y II. Además, el número promedio de estímulos necesarios para provocar la primer CCG, fue significativamente mayor en el grupo KSP (53.5 estímulos) que en el grupo KV (21 estímulos).

Estos resultados muestran que el SP también ejerce una influencia inhibitoria sobre el desarrollo del KA, principalmente sobre sus etapas iniciales, es decir, sobre los primeros estadios de la epileptogénesis.

En los mecanismos responsables del SP, se ha destacado la participación de algunas regiones de la formación reticular mesencefálica, pontina y bulbar, así como la participación del complejo del locus coeruleus, localizado en el tegmento pontino. En estas regiones es posible registrar células que descargan exclusivamente durante el SP, en relación con

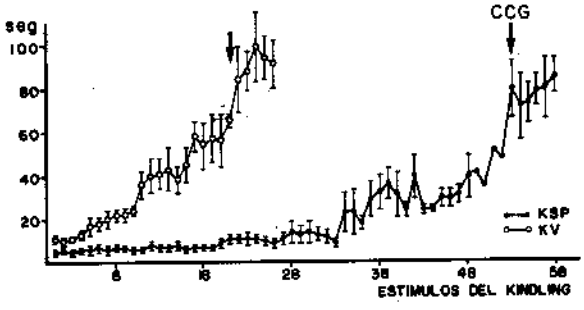


Figura 1. Valores promedio (± error estandar) de la duración de las PDs durante el desarrollo del KA en ambos grupos de animales. Las flechas indican el número promedio de estimulaciones para provocar la primer crisis convulsiva generalizada (CCG) en cada grupo de animales. Nótese que la duración de las PDs es menor en el grupo KSP que en el grupo KV y que esta diferencia se mantiene hasta que el grupo KV alcanza las CCGs. La diferencia entre los valores es significativa desde el primer estímulo ($p < 0.01$) y se hace mayor con los estímulos subsiguientes ($p < 0.001$).

los fenómenos tónicos (Vgr: desincronización EEG) y con los potenciales PGO (Jouvet, 1972; Steriade y col.; 1984; Sakai, 1986). Es de interés, que la estimulación eléctrica de la formación reticular provoque el bloqueo de descargas epilépticas (Fernández-Guardiola y col., 1961) y que también la estimulación eléctrica del locus coeruleus tenga el mismo efecto (Newman, 1984). Más aun, se ha demostrado que la estimulación del locus coeruleus antes de cada estímulo del KA, retrasa significativamente este proceso, como consecuencia de un aumento significativo de la duración del primer estadio conductual (Jiménez-Rivera y col., 1987), hecho que coincide con nuestos resultados. Probablemente, la activación neuronal de la formación reticular y del locus coeruleus, exclusivamente durante el SP, participa en la influencia inhibitoria del SP sobre el desarrollo del KA.

Los animales del grupo KSP fueron estimulados durante una salva de potenciales PGO del SP. Estos potenciales, se generan en la región pontina y se propagan a numerosas regiones del cerebro anterior. A su vez, se han relacionado con cambios de la excitabilidad neuronal de los sitios a donde se propagan (Callaway y col., 1987). En un trabajo previo (Calvo y Fernández-Guardiola, 1984) encontramos que los potenciales PGO se propagan hacia diferentes estructuras del sistema límbico, incluyendo a la amígdala. Por lo tanto, el retraso del KA podría también explicarse por un cambio de la excitabilidad neuronal amigdalina, producto de la propagación de la actividad PGO, en el momento de la aplicación del estímulo.

En los mecanismos del SP la noradrenalina (NA) parece jugar un papel importante (Matzuyama y col., 1973; Hilakivi, 1983; Gaillard, 1983; Lanfumey y col., 1985). Por otro lado, se ha demostrado que la NA juega un papel inhibitorio en el desarrollo del KA, principalmente durante los primeros estadios de este proceso (Westenberg y col., 1984; McIntyre y col., 1987;N'Guemo y col., 1987). A partir de estos datos, podría pensarse que la actividad noradrenérgica relacionada con la ocurrencia del SP, también participa en el efecto inhibitorio de esta fase del sueño sobre el KA. Sin embargo, tenemos que considerar que en los mecanismos del SP también participan otros neurotransmisores, varias hormonas, y factores humorales cerebrales (Jouvet, 1984), cuya probable participación en la influencia inhibitoria del SP sobre la epileptogénesis, no ha sido explorada.

En lo que concierne al análisis del sueño durante la evolución de KA, pudimos observar un aumento del tiempo total del sueño, debido al incremento de la fase de SOL-I. También observamos que en ocasiones el SP disminuía en las 8 horas de registro, pero al día siguiente se recuperaba, por lo que el análisis total

de esta fase del sueño no mostró cambios significativos en su duración media, número, ni en su porcentaje. En cambio, los resultados fueron sugerentes de que el desarrollo del KA, provoca un desfasamiento circádico del SP en relación a la ocurrencia de las crisis y no un efecto deletéreo sobre esta fase del sueño (Figura 2).

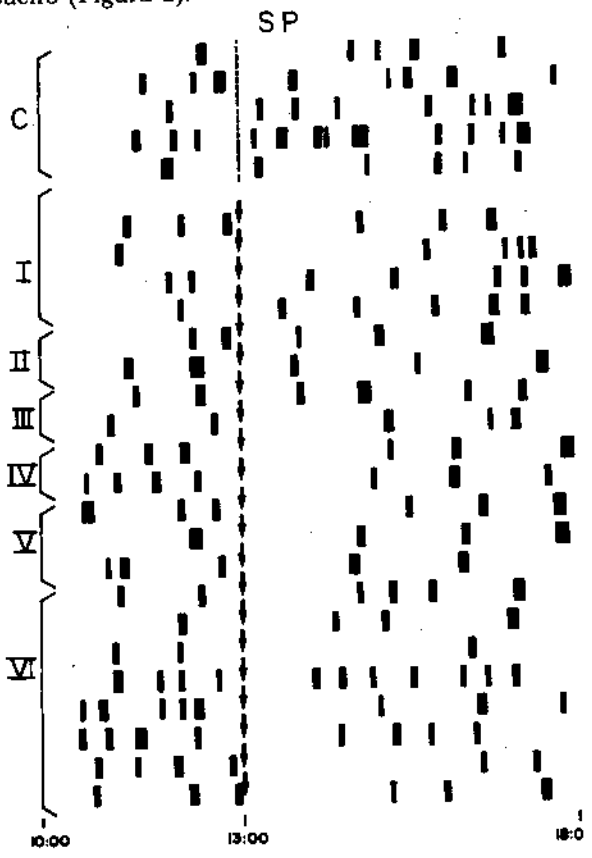


Figura 2. Distribución diaria del SP en un gato representativo del grupo KV, en situaciones de control (C) y durante los diferentes estadios conductuales del KA (I, II, III, IV, V y VI). Las barras negras representan cada uno de los episodios de SP registrados entre las 10:00 y 18:00 horas. Cada renglón representa 1 día de registro y las flechas representan el momento de la aplicación del estímulo amigdalino. Nótese que conforme el SP disminuye después de los estímulos, aumenta en los periodos previos a éstos.

Para probar la existencia de dicho desfasamiento, en experimentos recientes hemos analizado los cambios de la organización del sueño provocados por el KA, a partir de registros poligráficos diarios de 23 horas. En estos animales los estímulos del KA fueron aplicados cada 2 horas durante las 12 horas del día (luz) y fueron suspendidos durante la noche (obscuridad). Los resultados obtenidos muestran que el KA provoca el aumento del porcentaje y del número de episodios de SP durante la noche (en ausencia de estímulos) y los disminuye ligeramente durante el día (en presencia de estímulos), Asimismo, el intervalo promedio de ocurrencia del SP disminuye durante la noche y la acumulación por hora del tiempo de esta fase, también se incrementa durante la noche (Figura 3). Todos éstos resultados comprueban que el KA, no disminuye al SP sino que provoca su desfasamiento circádico.

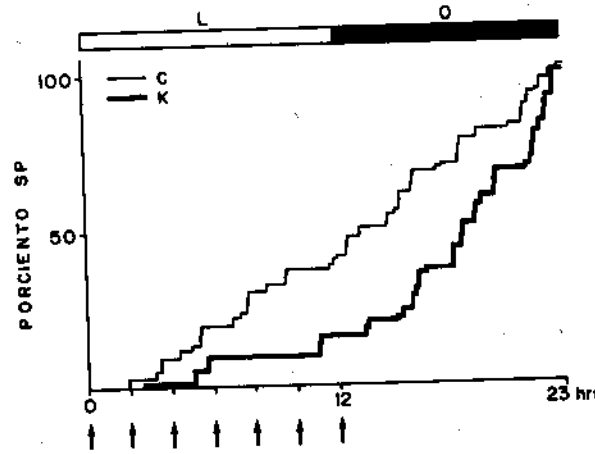


Figura 3. Gráfica que muestra la acumulación del tiempo gastado en la fase de SP en 23 horas de registro poligráfico, de un gato representativo, en situaciones de control (C) y durante un día de estimulación amigdalina (K). Las flechas indican el momento de la aplicación de los estímulos y la barra superior indica los periodos de luz (L) y obscuridad (O) a los que fueron sometidos los animales. Nótese que el SP está disminuido durante la estimulación (periodo de luz) y que al suspenderla, el SP se acumula de manera más rápida que en el control, para alcanzar el 100% de la taza de 23 horas.

En conclusión, los resultados obtenidos muestran que el SP tiene una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis. Si este efecto se debe a la actividad eléctrica fásica (PGO) del SP, a la actividad noradrenérgica relacionada con su ocurrencia o a los factores hormonales y humorales que participan en su regulación, es todavía un problema por resolver. No obstante, estos resultados relacionan a los mecanismos del SP, con los mecanismos responsables de la inhibición de las crisis epilépticas y por lo tanto, apoyan la hipótesis acerca de la similitud entre ambos mecanismos (Fernández-Guardiola y Ayala, 1971). Con base en nuestros hallazgos y en los datos obtenidos en pacientes epilépticos (Montplaisir y col., 1982), se puede pensar que una de las probables funciones del SP, es la de proteger al cerebro de cambios intensos de la excitabilidad neuronal y en particular, de la actividad convulsiva.

Bibliografía

1. ASERINSKY, E. y KLEITMAN, N.: *Regulary ocurringperiods of eye motility and concomitant phenomena during sleep*. Science. 1983; *118*: 273.

2. CADILHAC, J.: *Complex partial seizures and REM sleep.* En: STERMAN, M.B.; SHOUSE, M.N. y PASSOUANT, P. (eds). *Sleep and epilepsy.* Nueva York. Academic Press. 1982. Pág. 315.
3. CALLAWAY, C.W.; LYDIC, R.; BAGHDOYAN, H.A. y HOBSON, J.A.: *Pontogeniculooccipital waves: Spontaneous visual sistem activity during rapid eye movemen sleep.* Cellular and Molecular Neurobiology. 1987; *7:* 105.
4. CALVO, J.M.; ALVARADO, R.; BRIONES, R.; PAZ, C. y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: *Amygdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats.* Neurosci. Lett. 1982; *29:* 255.
5. CALVO, J.M. y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: *Phasic activity of the basolateral amygdala, cingulate girus, and hippocampus during REM sleep in the cat.* Sleep. 1984; *7:* 202.
6. COHEN, H. y DEMENT, W.C.: Sleep: *Suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock.* Science. 1966; *154:* 317.
7. COHEN, H.; THOMAS, J. y DEMENT, W.C.: *Sleep stages, REM deprivation and electroconvulsive threshold in the cat.* Brain res. 1970; *19:* 317.
8. FERE, L.: *Les epilepsies et les epileptiques.* París. Alcan. 1890.
9. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.; ALCARAZ, M.V. y GUZMAN-FLORES, C.: *Inhibition of convulsive activity by the reticular formation.* Acta Naurol. Latinoamer. 1961; *7:* 30.
10. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A. y AYALA, F.: *Red nucleus fast activity and sings of paradoxical sleep appearing during the extintion of experimental seizures.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1971; *30:* 547.
11. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.; JURADO, J.L. y CALVO, J.M.: *Repetitive low intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling.* En: WADA, J.A. (ed): *Kindling 2.* Nueva York. Raven Press. 1981. Pág. 123.
12. GAILLARD, J.M.: *Biochemical pharmacology of paradoxical sleep.* Brit. J. Clin. Pharmacol. 1983; *16:* 205S.
13. GODDARD, G.V.; McINTYRE D.C. y LEECH, C.K.: *A permanent Change in brain function resulting from electrical stimulation.* Exp. Neurol. 1969; *25:* 295.
14. HILAKIVI, I.: *The role of beta-and alfa adrenoceptors in the regulation of the sleep-waking cycle in the cat.* Brain. Res. 1983; *277:* 109.
15. JIMENEZ-RIVERA, C.; VOLTURA, A. y WEISS, G.K.: *Effect of locus ceruleus stimulation on the development of kin dled seizures.* Exp. Neurol. 1978; *95:* 13.
16. JOUVET, M.: *The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep waking cycle.* En: JOUVET, M. y MARUZZI, G. (eds). *Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness.* Heidelberg, Nueva York. Revieuws of Physiology. 1972. Pág. 166.
17. JOUVET, M. : *Neuromediateurs et facteurs hipnogenes.* Rev. Neurol. (París). 1984; *140:* 389.
18. JOY, R.M.: *The effects of neurotoxicants on kindling and kindling seizures.* Fundam. Appl. Toxicol. 1985; *5:* 41.
19. LANFUMEY, L.; DUGOVIC, C.H. y ADRIEN, J.: *B1 and B2 adrenergic receptors: theire role in the regulation of paradoxical sleep in the rat.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1985. *60:* 558.
20. MATSUYAMA, S.; COINDET, J. y MOURET, J.: *6 Hidroxydopamine intracisternale et sommeil dans le rat.* Brain Res. 1973; *57:* 85.
21. McINTYRE, D.C.; RAJALA, J. y EDSON, N.: *Suppresion of amygdala Kindling with short interestimulus intervals: effects of norepinephrine deplection.* Exp. Neurol. 1987; *95:* 391.
22. McNAMARA, J.O.: *Muscarinic cholinergic participate in the kindling model of epilepsy.* Brain Res. 1978; *154:* 415.
23. McNAMARA, J.O.; BYRNE, M.C.; DASHEIFF, R.M. y FITZ, J.G.: *The Kindling model of epilepsy: a review.* Prog. Neurobiol. 1980; *15:* 139.
24. MONTPLAISIR, J.; LAVERDIERE, M. y SAINT-HILAIRE, J.M.: *Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording.* En: STERMAN, M.B.; SHOUSE, M.N. y PASSOUANT, P. (eds): *Sleep and epilepsy.* Nueva York. Avademic Press. 1982. Pág. 301.
25. N'GOUEMO,; WATENABE, K.; RONDOUIN, G.; SANDILLON, f. y BALDY-MOULINIER, M.: *Ambrasement amigdalien chez le rat apres lesion du locus coeruleus par la 6-hydroxydopamine.* C.R. Soc. Biol. 1987; *181:* 22.
26. NEWMAN, R.S.: *Suppression of penicillin induced epileptiform activity by locus coeruleus (LC) or noxioux stimulation.* Soc. Neurosci. Abstr, 1984; *10:* 406.
27. OWEN, M. y BLISS, E.L.: *Sleep loss and cerebral excitability.* Am. j. Physiol. 1970; *218:* 171.
28. PASSOUANT, P.; GROS, C.; CADILHAC J.; DELANGE, M.; BALDY-MOULINIER, M. y BILLET, M.: *Acces en serie dus a une cicatrice de l'aire suplementaire motrice: effet du sommeil de nuit sur les descharges epileptiques.* Rev. Neurol. 1963; *109:* 360.
29. RACINE, R.J.: *Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1972b; *32:* 281.
30. RACINE, R.J.: *Modification of sizure activity by electrical stimulation: cortical areas.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1975; *39:* 1.
31. RACINE, R.J.; BURNHAM, W.M.; GARTNER, J.G. Y LEVITAN, D.: *Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulations: strain and interstimulation interval effects.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1973; *35;* 553.
32. SAKAI, K.: *Centrol machanisms of paradoxical sleep.* Brain and Development, 1986; *8:* 402.
33. SATO, M. y NAKASHIMA, T.: *Kindling secondary epilectogenesis sleep and catecholamines.* Can. J. Neurol . 1975; *5:* 439.
34. SHOUSE, M.N.: *State disorders and state-dependent seizures in amygdala kindled cats.* Exp. Neurol. 1986; *92:* 601.
35. SHOUSE, M.N. y STERMAN, M.B.: *Acute sleep deprivation reduces amygdala kindled seizure threshold in cats.* Exp. Neurol. 1982; *78:* 716.
36. STERIADE, M.; SAKAI, K. y JOUVET, M.: *Bulbo thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep.* Exp. Brain Res. 1984; *54:* 463.
37. STEVENS, J.R. y LIVERMORE, A.: *Kindling of mesolimbic dopamine system: animal model of psychosis.* Neurology. 1978; *28:* 36.
38. WADA, J.A.: *The clinical relevance of kindling: species, brain sites and seizure susceptibility.* En: LIVINGSTON, K.E. y HORNYKEWICZ, O. (eds): *Limbic mechanisms.* Nueva York. Penum. 1978. Pág. 369.
39. WADA, J.A. y SATO, M.: *Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala. Correlative electrographic and bahavioral feactures.* Neurology. 1974; *24:* 565.
40. WESTERBERGER, V.; LEWIS, J. y CORCORAN, M.: *Deplection of noradrenaline fails to affects kindled seizures.* Exp. Neurol. 1984; *84:* 237.

V. ¿KINDLING EN EL TALAMO? POSTDESCARGA LOCAL INDUCIDA POR ESTIMULACION ELECTRICA CRONICA EN EL TALAMO DEL HOMBRE

FRANCISCO VELASCO*
MARCOS VELASCO*
GABRIELA VELASCO

En trabajos previos hemos descrito el efecto de la estimulación eléctrica del núcleo centro mediano (CM) del tálamo, sobre las crisis convulsivas de pacientes con epilepsia no controlada con tratamiento médico.[1, 2]

La estimulación eléctrica se llevó a cabo a través de electrodos crónicamente implantados y utilizando parámetros de estimulación descritos más adelante. Los cambios observados al cabo de 6 a 8 semanas de estimulación diaria pueden resumirse de la siguiente manera: 1.- Disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas, 2.- Mejoría de los aspectos conductuales e intelectuales medidos a través de pruebas psicométricas, 3.- Desincronización del electroencefalograma (EEG) de superficie con disminución significativa de ondas lentas y espigas epilépticas interictales.

Estos cambios persistieron por periodos de meses a años después de haber suspendido la estimulación eléctrica y los pacientes han regresado lentamente a su condición previa.

Por otro lado, durante el tratamiento se pudo registrar la actividad EEG del núcleo centro mediano del tálamo y observar los cambios relacionados con los fenómenos epilépticos de la corteza cerebral, los efectos locales y propagados de la estimulación eléctrica (EE) aguda y el desarrollo progresivo de una postdescarga con la EE crónica, que podría tener relación con descargas autosostenidas descritas en el fenómeno de "kindling" o "encendido"[5] y podría explicar la persistencia de los efectos de la EE del CM mucho tiempo después de haberla suspendido. A éste último término nos queremos referir en el presente trabajo.

Material y métodos

Se estudiaron 12 pacientes de edad entre 5 y 42 años, 4 del sexo femenino y 8 masculinos, con diferentes tipos de crisis convulsivas y todos ellos con más de un tipo de crisis, a saber: primariamente generalizadas tónico clónicas (3 casos), parciales complejas (8 casos), focales motoras (1 caso) secundariamente generalizadas tónico clónicas (9 casos) y astáticas (4 casos).

Estos pacientes habían sido tratados con numerosos regímenes anticonvulsivos, determinando los niveles séricos de las mismas en rango terapéutico, a pesar de lo que presentaban de 10 a 200 crisis convulsivas por mes. Los estudios EEG mostraron numerosas anormalidades en el período interictal, en forma de ondas lentas generalizadas o de predominio bifrontal, espigas o poliespigas focales o generalizadas, descargas bilaterales sincrónicas, etc., así como crisis EEG tónicas o tónico-clónicas de espigas y ondas lentas con o sin correlación clínica.

En estos pacientes se implantaron estereotáxicamente electrodos de acero inoxidable, de 3 contactos cada uno, dirigidos al núcleo CM del tálamo en forma bilateral y en los casos de epilepsia focal convulsivo (amígdala y/o hipocampo de ambos lados, en 6 casos y núcleo ventral lateral del tálamo, en un caso), de acuerdo a la técnica descrita en trabajos previos.[1,4]

Se hicieron registros de control de las estructuras subcorticales a través de los electrodos de profundidad y de la convexidad a traveś del EEG convencional, en sesiones de 2 horas diarias, durante una semana. Posteriormente se procedió a estimular a través de los electrodos del CM, en forma bipolar, eligiendo 2 contactos contiguos (separados por 4 mm), con pulsos bifásicos, de 60-100 Hz, 0.1 mseg de duración, con trenes de 1 min. de duración por 4 min. de descanso, alternando el lado derecho e izquierdo en trenes de estimulación consecutivos, por sesiones de 2 horas diarias en el curso de la mañana (entre las 8 y las 13 horas), Al término de cada tren de estimulación y durante el período de descanso de 4 min. se registraron las actividades EEG corticales y subcorticales, en la forma antes descrita, durante la primera semana y posteriormente una vez a la semana durante 3 a 5 meses, hasta suspender la estimulación. Después de retirados los electrodos de profundidad se continuó el registro del EEG convencional una vez al mes por períodos de tiempo variables entre 3 meses y 3 años.

La cuantificación de los cambios EEG y clínicos ha sido realizada por diversos métodos y es objeto de una publicación aparte.[2] En el presente trabajo sólo describiremos los cambios cualitativos observados en el EEG de profundidad y superficie.

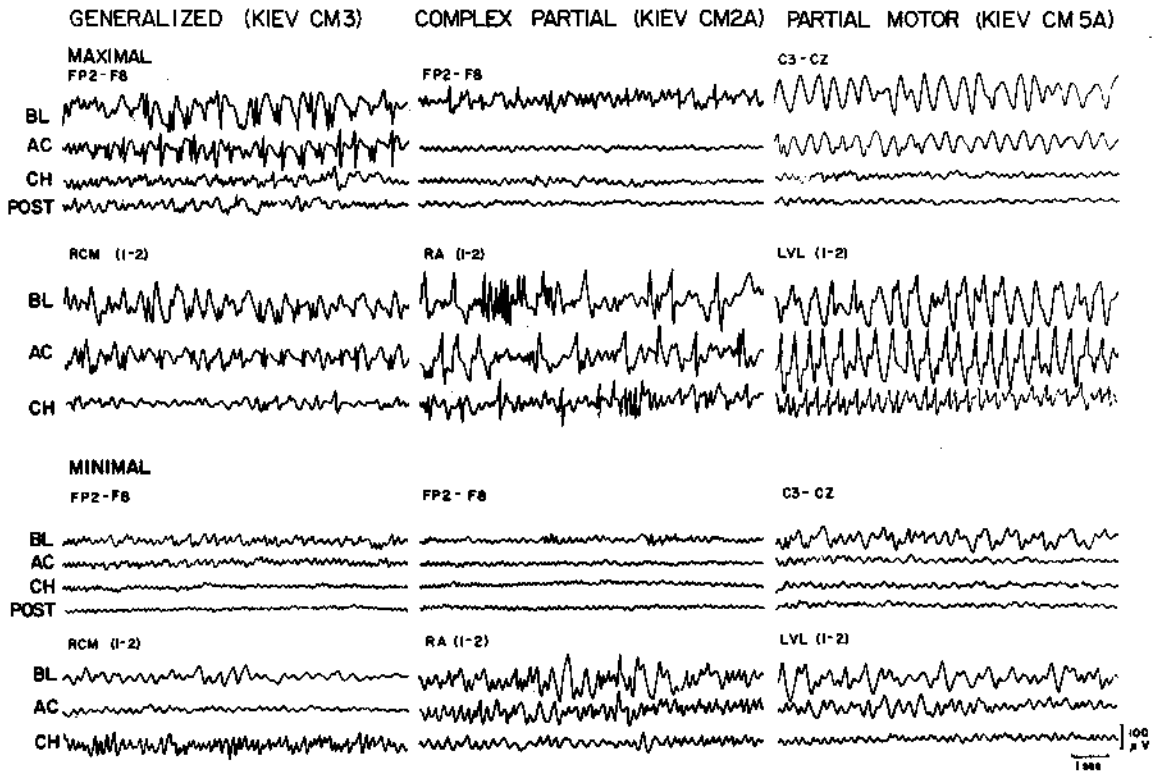
Resultados

Los efectos cualitativos sobre la actividad EEG de la superficie y la profundidad se ilustran en la figura

*Académico numerario.

Gabriela Velasco. Servicio de Neurocirugía Funcional. Hospital General. Secretaría de Salud.

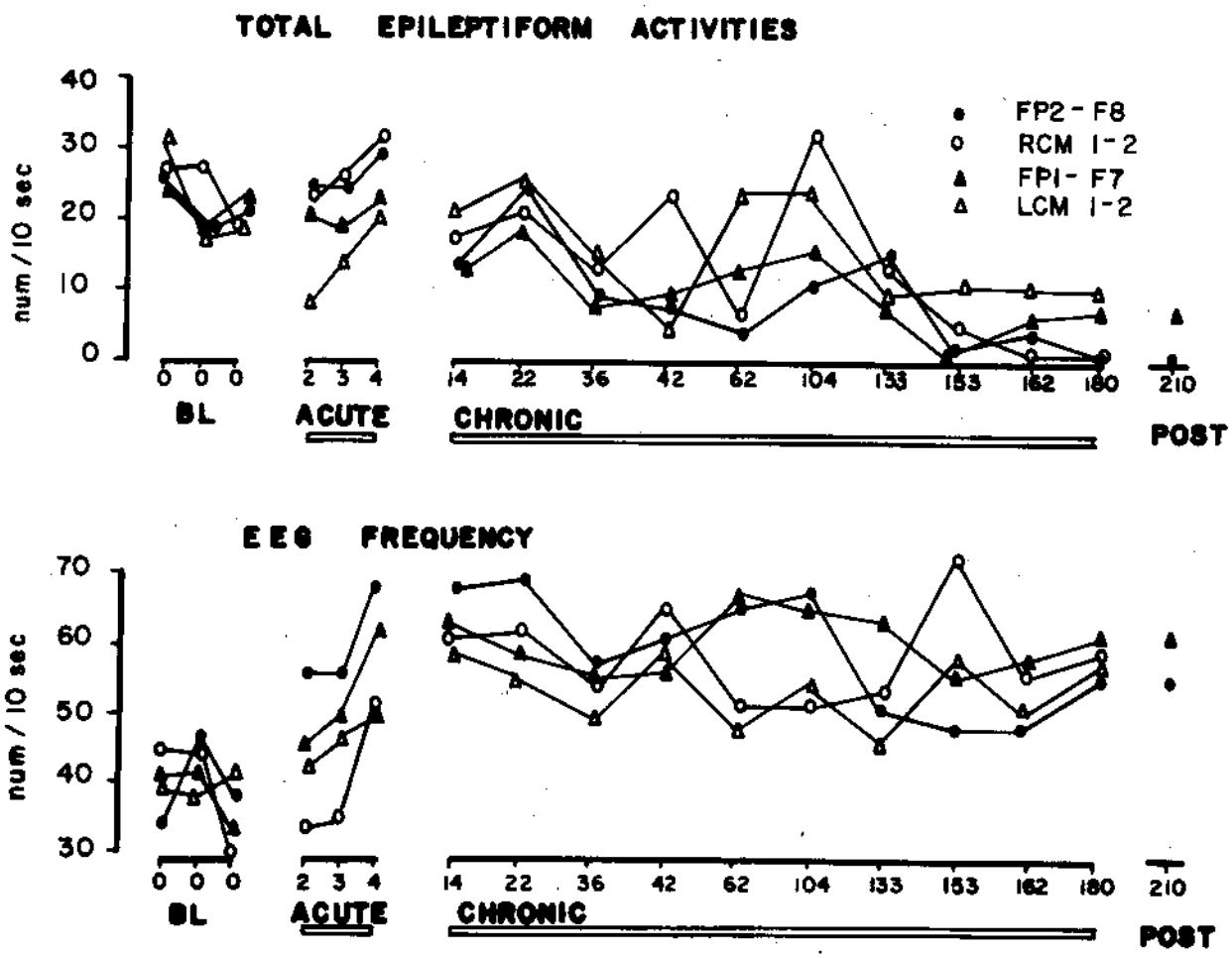
1.* En esta figura se muestran los cambios EEG interictales máximos y mínimos registrados en una derivación del EEG convencional y en el núcleo CM. En forma consecutiva se presentaron los registros previos a la estimulación a "línea basal" (BL), después de una semana de estimulación o "estimulación aguda" (AC), después de 3 meses de estimulación o "estimulación crónica" (CH) y 2 a 3 meses después de haberse suspendido la estimulación y retirado los electrodos del CM (POST). puede observar que, mientras que el EEG de superficie (FP_2-F_8 se normaliza después de la estimulación eléctrica del CM, en el foco convulsivo, registrado a través de un electrodo en la amígdala del lóbulo temporal derecho (RA), persisten las espigas, poliespigas y ondas lentas. Sin embargo, la actividad de fondo se normaliza tanto en la superficie como en el foco convulsivo, como se ve en los trazos con actividad minimamente normal. C) En la extrema derecha se ilustran los cambios que ocu-



Por supuesto, no existe registro del CM POST por haberse retirado el electrodo de estimulación y registro. Se presentan ejemplos de 3 tipos de crisis. A) a la extrema izquierda un caso de crisis primariamente generalizada tónico clónicas y acinéticas. Nótese la disminución en el número y en la amplitud de las espigas "epileptógenas" tanto en la superficie (FP_2-F_8) como en el CM (RCM). Asimismo, las frecuencias de fondo del EEG se normalizaron como se observa en los trazos con alteraciones "epileptógenas" mínimas. B) En la parte media de la figura se muestra la evolución de un caso con crisis parciales complejas originadas en la amígdala del lóbulo temporal derecho (RA). Se rrieron en un caso de crisis parciales motoras. El registro sobre el foco convulsivo (C_3-C_z) mostró una disminución de las descargas epileptógenas que eran prácticamente continuas y con frecuencia se generalizaban; asimismo hubo una disminución de la amplitud de las descargas "epileptógenas" en el núcleo central lateral del tálamo, ipsilateral al foco convulsivo (LVL) y una normalización de las frecuencias del EEG interictal. Es importante insistir en que los cambios EEG persistieron después de suspendida la estimulación eléctrica del CM, como se muestra en los trazos marcados como POST.

En la figura 2 se muestra un análisis cuantitativo de los cambios EEG que ocurrieron en un caso de crisis generalizadas (KIEV CM_3 con la estimulación eléctrica del CM. Se observa una disminución en el número de espigas y otras actividades epilepti-

*Las figuras 1, 2 y 3 han sido modificadas para esta presentación del trabajo de Velasco y col. 1988[16].

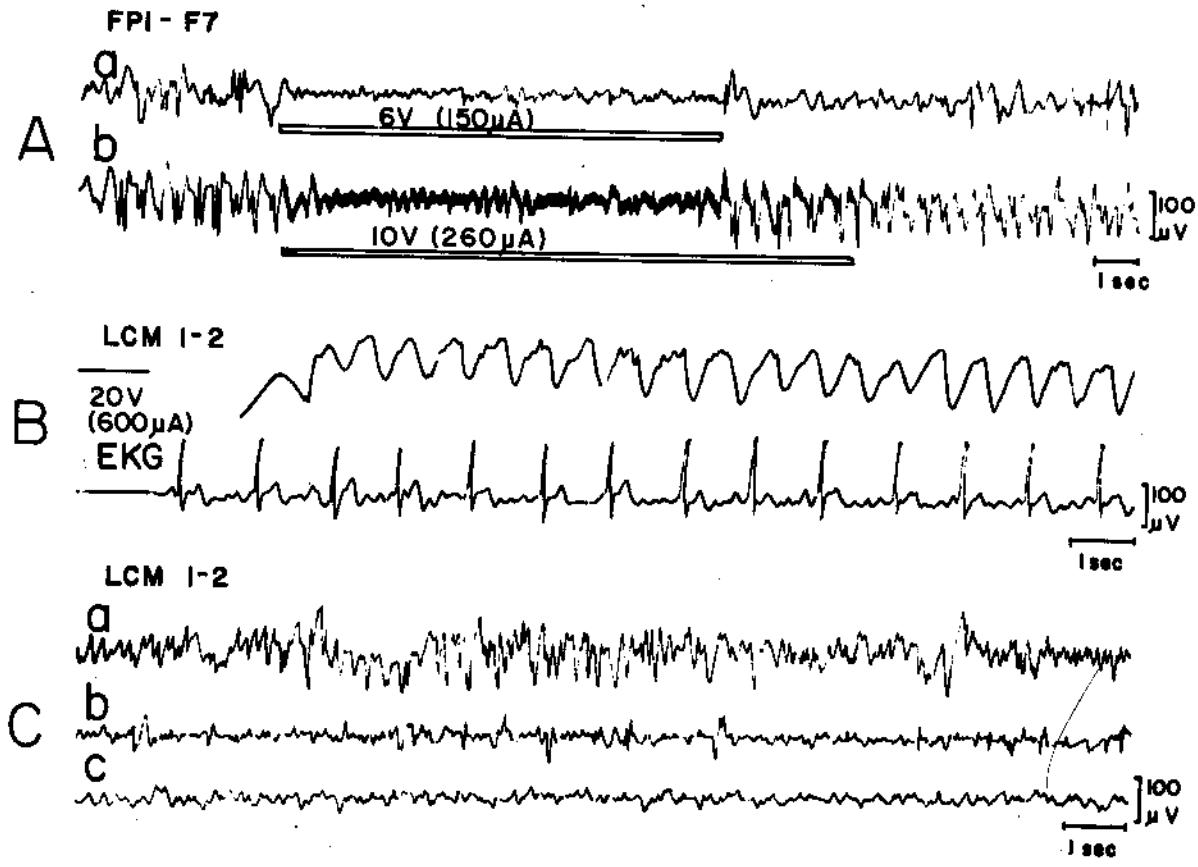


formes registradas en la superficie (FP_2-F_8 y FP_1-F_7) y en la profundidad en los núcleos CM derecho (RCM) e izquierdo (LCM), así como aumento en la frecuencia del ritmo de fondo del EEG. La estimulación eléctrica se suspendió a los 180 días y 30 días después los cambios persistieron.

En la figura 3 se observan tres eventos relacionados a la estimulación eléctrica del CM y que podrían tener interés para explicar los efectos sobre las ondas epileptógenas del EEG y la persistencia del efecto después de suspender la estimulación. A) Durante la estimulación eléctrica con intensidades de 150 a 260 uAmp. se observa una desincronización del EEG de superficie (FP_1-F_7, que desaparece al término de la estimulación. B) En el sitio de estimulación (LCM) y al término de cada tren de estimulación de un minuto existe una post descarga de ondas lentas 2 a 3/seg., de gran amplitud y cuya duración se hace progresivamente mayor con cada sesión de estimulación eléctrica, un registro simultáneo del electrocardiograma (EKG) demuestra que la frecuencia es distinta a la de las ondas EEG descritas. C) En el sitio de estimulación (LCM) las actividades EEG paroxísticas (espigas y poliespigas) desaparecieron en forma progresiva al paso de los días de estimulación eléctrica (a) = condición basal pre-estimulación, (b) = un mes después de iniciada la estimulación eléctrica, (c) = tres meses después de iniciada la estimulación eléctrica.

Discusión

La estimulación eléctrica del núcleo CM en el gato, con frecuencias de 60-100 Hz e intensidad de corriente similar a la utilizada en nuestros pacientes; produce un estado de alerta conductual, con adversión de la cabeza hacia el lado contralateral, que parece relacionado a un aumento del estado de



atención más que a una percepción sensorial, ya que no se produce habituación por la estimulación repetida, sino por el contrario una facilitación, pues la respuesta se evoca con intensidad de corriente cada vez menor. Estas respuestas motoras se acompañan de desincronización electro cortical,[5,6] semejante a la producida por estimulación del sistema reticular ascendente del tallo cerebral y tálamo, del cual el CM puede ser considerado como parte[7]. Este tipo de respuesta podría explicar algunos de los fenómenos observados en nuestros pacientes, tales como la desincronización EEG descrita, la estimulación del CM, que se ilustra en la figura 3-A, así como el aumento de alerta de los pacientes que los conduce a una mejor realización de sus pruebas psicométricas,[1] con el consiguiente aumento del I.Q. medido a través de estas pruebas y en el desempeño diario. También se sugiere que la estimulación repetida podría crear un estado de facilitación que explicará la mejoría progresiva de los eventos clínicos y EEG que hemos observado en nuestros pacientes.

Sin embargo, nos parece de especial interés comentar sobre la persistencia de los cambios clínicos y EEG producidos por la estimulación eléctrica crónica del CM, mucho tiempo después de haber suspendido la estimulación.

La capacidad de ciertas estructuras nerviosas de generar descargas autosostenidas en respuesta a la estimulación eléctrica[8] y la química[9] repetida, es un fenómeno bien conocido con el nombre de "kindling" o "encendido". Dichas descargas fueron estudiadas primero en áreas cerebrales del anillo límbico cuya hiperactividad produce cambios clínicos y EEG de tipo epiléptico y han servido para estudiar la fisiopatología de la epilepsia[10,11]

Estas descargas autosostenidas pueden permanecer como un fenómeno local o propagarse por axones a estructuras anatómicamente relacionadas y son secundarias a una potenciación post-sináptica facilitatoria hasta generar potenciales de acción.[11]

Aunque originalmente descrito como un modelo de epilepsia, existen formas de "kindling" que no producen fenómenos clínicos o electrocorticales de tipo convulsivo, tales como el "kindling" del núcleo del rafé en gatos, que se acompaña de movimientos oculares repetidos y espigas pontogeniculadas semejantes a las del sueño paradójico, que resultan de la activación del núcleo del rafé.[12]

Otros sitios de "kindling" han sido la médula espinal[13] y los pléxos nerviosos del intestino.[14]

Por otro lado, aunque en la descripción original del Goddard[10] el "kindling" se produce por estimulación subumbral, de alrededor de 200 uAmp, en trenes de 1 seg. cada 24 horas, otros parámetros de estimulación eléctrica también han producido descargas autosostenidas de tipo "kindling", aunque con algunas variantes que han sido denominados "estados de disritmia cerebral."[15]

En nuestros pacientes con estimulación eléctrica crónica del CM, hemos observado una postdescarga local (figura 3-B), con las características EEG descritas para las postdescargas del "kindling", esto es, trenes de ondas de 2 a 3 cps., de gran amplitud y de duración progresivamente creciente que siguen al estímulo eléctrico y es posible que la persistencia de los efectos de la estimulación eléctrica del CM después de meses de suspendida la estimulación, sea debida a una descarga autosostenida, propagada a estructuras anatómicamente relacionadas, aunque esto ultimo no lo hemos comprobado por haber retirado los electrodos al término de la estimulación.

La diferencia del "kindling" del CM y de la amígdala sería que, el primero provoca una desincronización electrocortical, que bloquea el reclutamiento de descargas neuronales característico de los fenómenos epilépticos y se acompaña de un aumento del estado de alerta general, y atención selectiva, en tanto que el "kindling" de la amígdala produce reclutamiento electrocortical que se manifiesta en forma de ondas agudas o lentas electrocorticales de tipo epileptógeno, en un principio no propagadas, con fenómenos clínicos de crisis parcial compleja y posteriormente generalizadas en forma de crisis convulsivas tónico-clónicas. Desde el punto de vista fisiopatológico, podrían ser semejantes los fenómenos de "kindling" amigdalino y del CM y sin embargo sus efectos son opuestos en relación a la génesis y propaganación de fenómenos epilépticos.

Resumen

En un grupo de pacientes con crisis convulsivas de muy difícil control, se implantaron electrodos estereotáxicamente orientados a los núcleos centromedianos del tálamo (CM) para estimulación eléctrica crónica, bipolar de 60-100 Hz, 0.1 mseg de duración, en trenes de 1 min., por 4 min. de reposo, alternando los estímulos al lado derecho y al izquierdo, en sesiones de 2 horas al día. En forma progresiva aparecieron los siguientes cambios electroencefalográficos: en el CM hubo una disminución de espigas y normalización de las frecuencias EEG, así como una postdescarga de ondas de 2-3 cps de duración pregresivamente creciente; en el EEG cortical hubo desincronización, normalización de las frecuencias EEG y disminución de las espigas y ondas lentas de tipo "epileptógeno". En los casos de epilepsia focal, el registro EEG del foco epiléptico mostró disminución de espigas, aunque no en forma significativa. Estos cambios persistieron después de suspender la estimulación del CM por períodos variables de meses a años. Se discuten las semejanzas y diferencias con el fenómeno de "kindling" amigdalino y se concluye que es posible que la estimulación del CM origine un "kindling" inhibidor de la actividad convulsiva.

Referencias

1. VELASCO, F.; VELASCO, M.; OGARRIO, C., y FANGHANEL, G.: *Electrical stimulation of the centro median thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures.* Epilepsia (N.Y.) 1987; *28:* 421.
2. VELASCO, M.; VELASCO, F., VELASCO, A.L.; LUJAN, M., y VAZQUEZ del MERCADO, J.: *Epileptiform EEG activities of centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, partial complex and generalized seizures.* Epilepsia (N.Y.) (en prensa).
3. WADA, J.A.: *Kindling. A symposium on basic research in neuroscience.* Can. J. Neurol. Sci. 1975; *2:* 283.
4. VELASCO, F., y VELASCO, M.: *A reticulo-thalamic system mediating proproceptive attention and tremor in man.* Neurosurgery. 1979; *4:* 30.
5. WESTER, K.: *Reinforcing effects of thalamic stimulation resistant to habituation.* Brain Res. 1972; *48:* 139.
6. WESTER, K., y SAQULDEN, T.: *The thalamically induced orienting response in chronic cats with mesodiencephalic lesions.* Brain Res. 1972; *45:* 383.
7. MAGOUN, H.W.: *The Waking Brain.* Springfield. Thomas B. 1958; Pág. 91.
8. GODDARD, G.V.; McINTYRE, D.C. y LEECH, C.K.: *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.* Exp. Neurol. 1969; *25:* 295.
9. LUJAN, M.; MIJANGOS, M.J.; MARQUEZ, I.; VELASCO, F., y VELASCO, M.: *"Kindling" like convulsive activities in the isolated ileum of the guinea pig. II cholinergic stimulation.* Exp. Neurol. (en prensa).
10. GODDARD, G.V.: *Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity.* Nature 1967; *214:* 1020.
11. RACINE, R., y ZAIDE, J.: *A further investigation in to the mechanisms underlying the kindling phenomenon.* En: LIVINSGTON, K.E. y HARNYKIEWREZ S. (Ed). *Limbic Mechanisms.* Nueva York. Plenum. 1978; Pág. 457.
12. FERNANDEZ GUARDIOLA, A.; JURADO, J.L., y CALVO, J.M.: *Repetitive low intensity electrical stimuli in cats non limbic structures. Dorsal raphe nucleus Kindling.* En: WADA, J.A. (ed). *kindling II.* Nueva York. Raven Press. 1981. Pág. 123.
13. FERNANDEZ GUARDIOLA, A.; CALVO J.M., y PELLICER, F.: *Long term synaptic potentiation and burst response increments could be to enkephalinergic desinhibition. Experimental in spind cord and amigdaloid kindling.* En: WADA, J.A. (ed). *kindling III.* Nueva York. Raven Press. 1986. Pág. 157.
14. LUJAN, M.; RODRIGUEZ, R., CAPISTRAN, C., VELASCO, F., y VELASCO, M.: *Kindling-like convulsive activi-*

ties in the isolated ileum of the guinea pig. Exp. Neurol. 1987; *98:* 249.

15. ALONSO de FLORIDA, F., y DELGADO, J.M.R.: *Epileptogenic post discharge induced by chronic electrical stimulation of the cerebral cortex in cats.* Am. J. Physiol. 1958; *193:* 223.

16. VELASCO, M.; VELASCO, F.; CUCHILLAS, A.; ALVAREZ-CID, A.; BOJORQUES, A., y LARRAZOLO, A.: *Effect of electrical stimulation of the centro median thalamic nuclei on surface and depth EEG activities of patients with intractable seizures.* J. Epilepsy 1988; submitted for publication.

El Catgut no es intestino de gato

Bajo la palabra *catgut* se entiende generalmente un material de sutura quirúrgica reabsorbible, preparado de intestinos de cordero. Antiguamente se empleaban para ligaduras y suturas las mismas cuerdas de tripa usadas en los instrumentos musicales. A pesar de que la palabra *catgut* traducida literalmente significa intestino de gato, no se ha demostrado que las cuerdas de violín se prepararan originalmente con intestino de gato. La denominación de *catgut* para material de sutura quirúrgica no constituye el testimonio de que se haya usado alguna vez intestino de gato como materia prima. nal-dicionalmente lo que se ha utilizado es el intestino de cordero.

J.S.P.

El Catgut

Lister lo utilizó por primera vez el 12 de diciembre de 1867 en una ligadura a un caballo con seda torzal no encerada, que previamente había desinfectado con una solución saturada de ácido fénico. Las ligaduras que hasta entonces se practicaban corrientemente con seda o hilo, provocaban con frecuencia supuraciones. En el caballo la herida curó sin irritación. Sin embargo, cuando Lister empleó el mismo método en una enferma, se presentó una supuración producida por los hilos, a pesar de que había usado una seda extraordinariamente fina y la había sumergido previamente y durante dos horas en ácido fénico. A partir de entonces pasó a emplear el catgut que ya con anterioridad, lo mismo que el cuero y los tendones, había sido empleado para ligaduras, pero cuyo uso se había abandonado. Lister volvió a hacer un ensayo en animales durante las Navidades de 1868. Practicó en una joven ternera la ligadura de la arteria carótida con catgut, preparado del peritoneo de un buey y desinfectado durante cuatro horas en solución de ácido fénico. El éxito fue tan rotundo que Lister adoptó en general este método, si bien siguió trabajando para lograr el perfeccionamiento de este material. Para evitar algunos inconvenientes del catgut, desinfectado en ácido fénico puro, se valió más tarde de una mezcla de ácido fénico y aceite. Todavía hasta el año 1899 se ocupó de la prueba y mejoramiento de diversas clases de catgut.

El primer cirujano que a causa de un aneurisma ligó la arteria carótida con catgut fenicado, fue Bickersteth, en Liverpool, el cual dio cuenta de ello en la revista "Lancet" (1869).

J.S.P.