

# La epilepsia: cómo conocerla más para tratarla mejor



En la actualidad, el empleo de modelos experimentales animales permite estudiar mejor la epilepsia y diseñar esquemas más racionales de tratamiento del paciente con este padecimiento para ofrecerle una mejor calidad de vida.

Alfredo Feria-Velasco y Sandra Orozco-Suárez

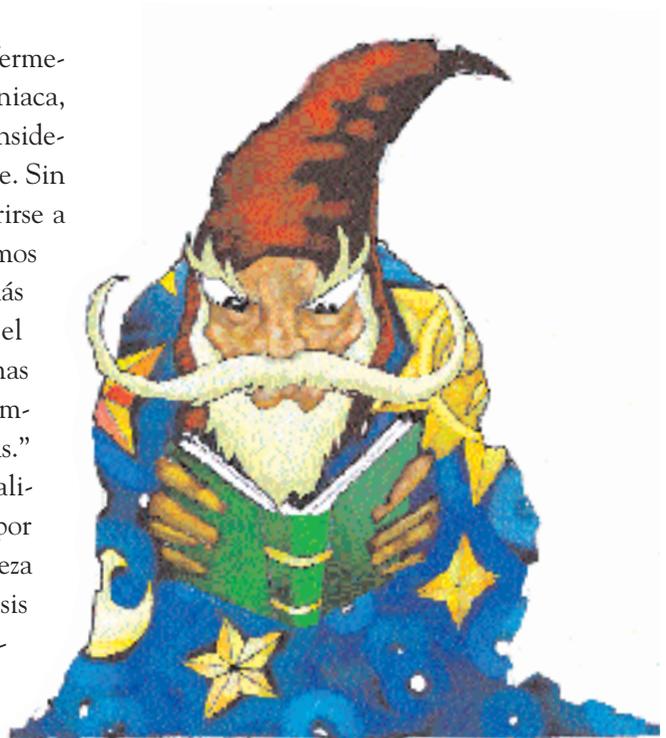
## ¿A QUÉ SE LLAMÓ LA ENFERMEDAD SAGRADA?

La epilepsia es tan antigua como la presencia del hombre sobre la Tierra, y sus manifestaciones clínicas constituyen un espectáculo inquietante y a veces terrorífico. Los enfermos epilépticos a menudo han sido tratados de manera errónea por magos, charlatanes, brujos y médicos de todos los tiempos.

En la antigüedad se atribuía su origen a los demonios, o se le consideraba como un castigo divino. Durante el reinado de Adar-Aplaidina (1067 a 1047 antes de nuestra era) se compiló en Babilonia el primer texto de medicina en tablas con jeroglíficos, llamado *Sakikk*, que significa “todas las enfermedades”. Incluía 40 tablas; al parecer constituyó parte de la recopilación de información de cerca de 2 mil 500

años y los jeroglíficos se refieren casi exclusivamente al diagnóstico y tratamiento de las lesiones traumáticas. De los 18 casos descritos, 15 narran específicamente traumatismos del cráneo, y cada caso incluye título, examen clínico, diagnóstico y conducta terapéutica. De esas 40 tablas, en la número 26 se describen con gran acuciosidad las características clínicas del llamado *antashubba*, que en sumerio significa “enfermedad de las caídas”, y que muy probablemente corresponda a la epilepsia. Precisamente en esta tabla se hace una descripción detallada de lo que ahora se llaman *crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas*. También se describen crisis generalizadas de tipo ausencia, e inclusive las llamadas crisis epilépticas gelásticas (crisis incontrollables de risa), así como algunos de los fenómenos que preceden al inicio de las convulsiones y las condiciones inmediatamente subsecuentes al ataque epiléptico. Se hace mención también de algunos factores desencadenantes de los ataques epilépticos, como las emociones fuertes, la falta de sueño, etcétera. Esta descripción antecede por lo menos entre 600 y 700 años a los primeros escritos hipocráticos sobre la epilepsia.

En la Grecia antigua, la epilepsia era llamada “la enfermedad sagrada” con una connotación, en unos casos, demoniaca, y en otros como manifestación de la furia divina: se la consideró una forma de comunicación de los dioses con el hombre. Sin embargo, cerca de 400 años antes de nuestra era, al referirse a la epilepsia, Hipócrates escribió lo siguiente: “La llamamos sagrada; he aquí lo que es: ella no parece más sagrada ni más divina que las otras, ella tiene la misma naturaleza que el resto de las otras enfermedades y, por origen, las mismas causas que cada una de ellas. A los hombres les causa asombro, pues no parece en nada a las enfermedades ordinarias.” Hipócrates describió con mucha claridad las crisis generalizadas y las crisis focales, y destacó el hecho ya descrito por los antiguos egipcios de que un traumatismo sobre la cabeza podía desencadenar alteraciones de la conciencia y crisis convulsivas. En ese escrito aparecen descripciones magistrales de diferentes formas de ataques, incluyendo el aura y los intentos de diagnóstico diferencial con la histeria.



Algunos siglos después, en la Roma antigua, con Galeno (150 antes de nuestra era) el concepto de epilepsia toma un rumbo científico y empiezan a observarse los intentos iniciales de clasificación de la epilepsia. Así, según sus causas, se le dividió en tres grupos: la primera era la producida por una discrasia de los humores del cerebro, y la llamó *idiopática*; la segunda, aparecía cuando el cerebro era estimulado por sustancias irritantes procedentes del exterior y la convulsión resultaba del intento de repeler la irritación; la denominó *cipática*. La tercera aparecía cuando un humor patológico se introducía al organismo por la picadura de un insecto venenoso o la mordedura de una serpiente, ascendiendo desde el sitio de la picadura hasta el cerebro y desencadenando convulsiones.

Los magistrales escritos de Hipócrates y Galeno normaron por más de mil años el diagnóstico y el tratamiento médico y quirúrgico de la epilepsia. Sin embargo, a pesar de que las descripciones clínicas de epilepsia fueron cada vez más precisas y que se consideraba el aura como una causa localizadora, el tratamiento dejaba mucho que desear y era común que no se controlaran las crisis convulsivas.

Los contrastes caracterizan las ideas de los médicos de los siglos XV y XVI acerca de la epilepsia, ya que mientras algunos regresaron a las ideas prehipocráticas al señalar que la enfermedad se originaba en el hígado, el bazo, los riñones y otros órganos, otros





Las convulsiones pueden ser una manifestación de crisis epilépticas; sin embargo, las crisis epilépticas en conjunto pueden ser convulsivas o no convulsivas

médicos como Charles Le Poiss establecieron con claridad el origen cerebral de todas las formas de epilepsia, aun cuando hubiera factores que aparentemente se iniciaran en otros sitios y ascendieran así al sistema nervioso.

Con los adelantos científicos logrados durante el siglo XIX se abandona la idea de que la epilepsia es causada por posesión demoniaca y se acepta que es producida por una lesión orgánica a nivel del sistema nervioso. Fritsch, Hitzing y Luciani, en 1860, demuestran que la excesiva excitación motora cortical es la causante de la epilepsia; utilizan la estimulación eléctrica en la corteza cerebral de perros. John Hughlings Jackson y William Gowers publican el libro *Epilepsia y otras enfermedades convulsivas crónicas*. Gowers además clasifica a las epilepsias por su origen.

Durante el siglo XX se realizaron innumerables adelantos en cuanto al estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia, que ha llevado a que se la considere como un síndrome y no una enfermedad, y a que su manejo no se limite a evitar la aparición de las crisis, sino también a buscar la etiología de las mismas y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

¿QUÉ SON LAS CONVULSIONES?

La convulsión es una sacudida brusca, que puede ser de tipo tónico, con estiramiento y rigidez de miembros superiores, inferiores o de las cuatro extremidades. Puede ser también de tipo clónico, con contracciones y sacudidas repetidas, con una frecuencia determinada y que pueden involucrar desde el inicio a todas las extremidades o empezar en una extremidad y después generalizarse a las demás. En ocasiones se observan también involucramiento de la cabeza y movimientos anormales de los ojos.

Las convulsiones pueden ser una manifestación de crisis epilépticas; sin embargo, las crisis epilépticas en conjunto pueden ser convulsivas o no convulsivas. En el caso de las convulsiones no epilépticas, deben tenerse en cuenta las características de presentación y los antecedentes, tanto los familiares del

paciente como las condiciones inmediatas a la presentación de las convulsiones.

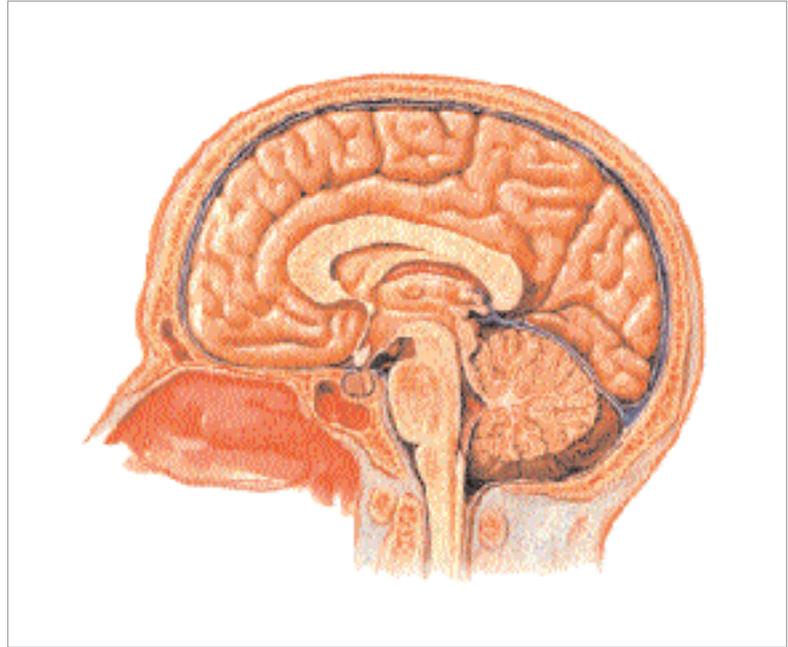
Es muy importante tener en consideración que las crisis únicas de tipo convulsivo pueden no ser un signo de epilepsia, y que en la mayor parte de los casos no se desarrollará epilepsia en estos individuos. Tal es el caso de las crisis febriles, que se presentan generalmente en niños o niñas menores de tres años, así como las crisis convulsivas consecutivas a una disminución de la concentración de glucosa en la sangre, o por disminución de calcio o de magnesio en la circulación sanguínea. Igualmente, otro tipo de alteraciones y trastornos metabólicos pueden tener como manifestación una crisis convulsiva que no se relacione con epilepsia. Lo mismo se puede mencionar en relación con los casos de crisis posttraumática.

En este sentido, se acepta que cerca del siete por ciento de los sujetos que sufren trauma craneoencefálico severo presentarán crisis convulsivas de tipo epiléptico. El resto, aunque pueda presentar cuadros convulsivos ocasionales, no presentará a futuro un cuadro de epilepsia. Así, se explica que este tipo de crisis convulsivas en estos pacientes traumatizados se debe principalmente a la irritación del parénquima cerebral por el trauma mismo, por el manejo inmediato del cuadro traumático o por ambas circunstancias. Generalmente, se debe administrar tratamiento antiepiléptico de manera profiláctica, para así evitar ese tipo de convulsiones postirritativas y vigilar al paciente con registros electroencefalográficos periódicos, para así determinar si la condición postraumática evoluciona o no hacia epilepsia.

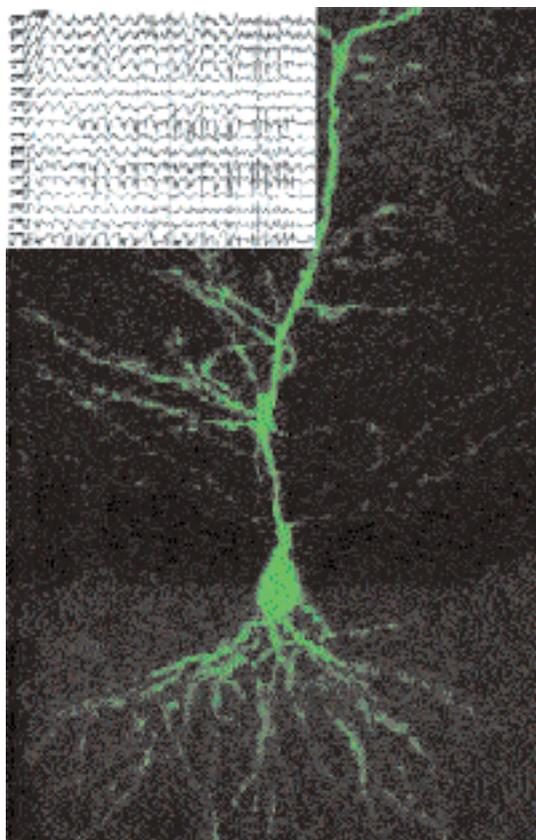
### ¿QUÉ ES LA EPILEPSIA?

De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, la epilepsia es la presentación crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos por descargas eléctricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas), que tienen manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas.

La epilepsia se considera como un síndrome de origen multifactorial. Es un trastorno paroxístico del sistema nervioso central que es recurrente, tiene manifestaciones estereotipadas, y se presenta como resultado de una descarga neuronal excesiva



De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, la epilepsia es la presentación crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos por descargas eléctricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas), que tienen manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas



La epilepsia es un complejo sintomático causado por numerosos factores de origen genético, metabólico o bien factores asociados a un trauma, ya sea secundario debido a daño perinatal o el asociado a un traumatismo craneoencefálico

que es hipersincrónica y autolimitada. Es resultado de una alteración del equilibrio que debe existir entre los estímulos inhibitorios y excitatorios que determinan la descarga neuronal normal y las funciones generales del sistema nervioso central.

La epilepsia es un complejo sintomático causado por numerosos factores de origen genético, metabólico o bien factores asociados a un trauma, ya sea secundario debido a daño perinatal o el asociado a un traumatismo craneoencefálico. También se encuentran involucradas en este proceso alteraciones como tumores o enfermedades neurodegenerativas y vasculares del sistema nervioso central.

El fenómeno epiléptico se ha descrito en términos de una descarga electrofisiológica anormal, que abarca una población más o menos grande de neuronas, lo que da como resultado alteraciones electroencefalográficas y manifestaciones clínicas que pueden ser focales o generalizadas, simples o complejas.

La clasificación de las crisis epilépticas, que pueden ser convulsivas o no convulsivas, se basa en un concepto primario, que es el de establecer la diferencia entre crisis generalizada desde un inicio y aquellas que son focales o parciales y que secundariamente pueden generalizarse. El fenómeno eléctrico se inicia en un grupo neuronal determinado, en alguna parte de la corteza cerebral, y puede expresarse de manera simple sin alteración de la conciencia, o bien de manera compleja, es decir, con alteración de la conciencia. En un mismo paciente, inclusive, se pueden observar diferentes tipos de crisis epilépticas, según el tipo de alteración clínica que tengan.

Existe un grupo de trastornos recurrentes que se manifiestan de manera periférica, como sacudidas de los miembros superiores e inferiores o de otros grupos de músculos en el organismo, y que deben diferenciarse de las crisis epilépticas. Entre estos trastornos se encuentran las crisis de apnea que presenta el recién nacido, los espasmos del sollozo, algunos tipos de síncope, trastornos del sueño como enuresis, terror nocturno y sonambulismo, trastornos del movimiento como tics, conductas motoras estereotipadas, etcétera; el vértigo paroxístico de la infancia, trastornos psicológicos como las crisis pseudoepilépticas, y finalmente las crisis febriles, que son convulsiones de duración breve producidas por elevación de la temperatura en niños sanos.

#### LA EPILEPSIA EN NÚMEROS

La Organización Mundial de la Salud reconoce a la epilepsia como un problema de salud pública. La *incidencia*, *prevalencia* y *mortalidad* en casos de epilepsia son los indicadores que principal-

mente expresan su magnitud como problema de salud pública.

La *incidencia* de la epilepsia representa el número de nuevos casos diagnosticados entre la población en riesgo, en un área y durante un tiempo determinados, y su utilidad más común es la posibilidad de identificar sus factores causales.

En diferentes países, en general, la incidencia anual de crisis recurrentes varía de 28.9 a 53.1 por cada cien mil personas por año, y puede aumentar hasta 70 cuando se contabilizan casos que presentan una sola crisis sin provocación. En un estudio realizado en Inglaterra en 1999, se comunicó que la distribución del tipo de crisis epilépticas en los casos incidentes fue: crisis generalizadas tónico-clónicas, 23 por ciento; otros tipos de crisis generalizadas, 8 por ciento; crisis de ausencia, 6 por ciento; mioclonías, 3 por ciento; crisis parciales complejas, 36 por ciento; crisis parciales simples, 14 por ciento; otros tipos de crisis parciales, 7 por ciento; y crisis comunicadas como inclasificables, 3 por ciento. La proporción de cada tipo de crisis en los diferentes casos de epilepsia varía, según los factores de riesgo de una población determinada.

Por edad, la incidencia de epilepsia es elevada en jóvenes, y así las tasas más altas se observan en los primeros meses de la vida, en tanto que la incidencia es consistentemente baja en los adultos. Ésta llega a ser, según algunos estudios, más alta entre personas de 70 años de edad y mayores.

No obstante que no existe una diferencia significativa entre géneros, se ha encontrado un mayor riesgo en el hombre para desarrollar crisis no provocadas, y la relación hombre-mujer varía entre 1.1 y 1.7 para la mayoría de los estudios realizados.

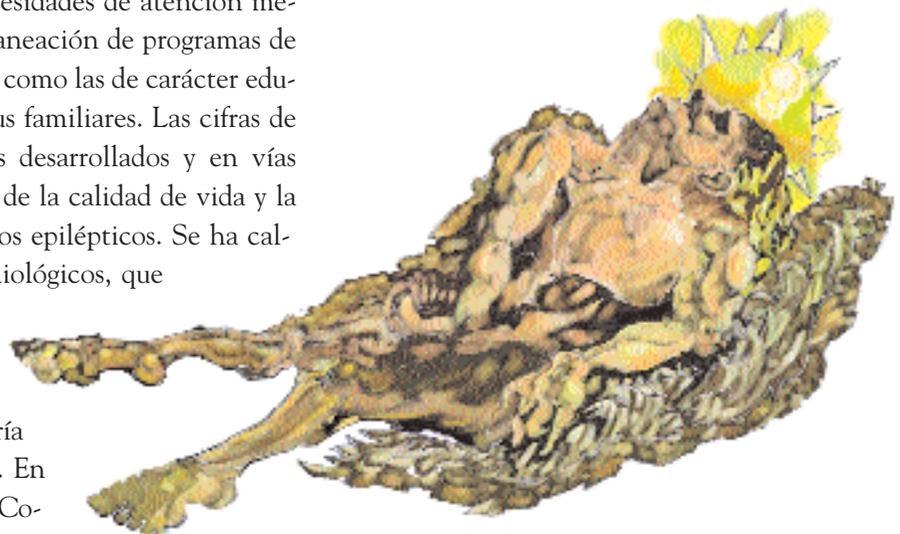
La *prevalencia* de la epilepsia representa el número total de casos en una población en riesgo, para un lugar y tiempo determinados. Las tasas de prevalencia de epilepsia son especialmente útiles para determinar las necesidades de atención médica de las crisis, así como para la planeación de programas de salud y de otras medidas de atención, como las de carácter educativo en apoyo de los pacientes y sus familiares. Las cifras de prevalencia, en los diferentes países desarrollados y en vías de desarrollo, reflejan las diferencias de la calidad de vida y la calidad de la atención de los enfermos epilépticos. Se ha calculado, con base en estudios epidemiológicos, que más de 40 millones de personas sufren de epilepsia en el mundo.

En la mayoría de los países se ha comunicado una prevalencia que varía entre 0.5 y 55 por cada mil personas. En un estudio multinacional realizado en Co-

lombia, Ecuador, México, Panamá y Venezuela, y con el empleo de un protocolo de la Organización Mundial de la Salud, se encontró una tasa de prevalencia de 14 a 57 por cada mil personas. En México, por diferentes factores de riesgo (daño perinatal, trauma craneal, neurocisticercosis), estudios de prevalencia confiables han mostrado cifras que fluctúan entre 10 y 20 por mil personas, por lo que se considera que en nuestro país hay más de un millón de enfermos epilépticos.

En relación con la edad, también se observa un incremento de la prevalencia en relación con el incremento de la edad, hasta obtener la tasa más alta en la vejez.

En relación con el género, también se observa que la tasa de prevalencia de la epilepsia generalmente es más alta en el hombre, y esto se ha atribuido en algunos estudios a que el hombre presenta un mayor riesgo de trauma en la cabeza. Sin embargo, esta apreciación no se ha corroborado en otros estudios.



En general, se acepta que la epilepsia tiene una *tasa de mortalidad* baja. Así, se han identificado tasas de 1 a 4.5 por cada cien mil casos. Es necesario realizar estudios más cuidadosos y definir los factores fundamentales relacionados de manera directa con la causa de la muerte, ya que la magnitud del conocimiento sobre epilepsia es aún insuficiente. Esto limita su justificación como un problema de salud colectiva.

La vigilancia epidemiológica de la epilepsia consiste en analizar continuamente la presentación del padecimiento y seguir los eventos o condiciones que la modifican en forma positiva en una población, tiempo y lugar determinados. Esto, con la finalidad de evaluar las medidas de prevención y control que han sido aplicadas al problema.

Para desarrollar un modelo experimental de epilepsia, generalmente se eligen mamíferos que presenten manifestaciones eléctricas y conductuales similares a las de una epilepsia humana

## MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA

Conocer mejor los mecanismos de producción de las crisis epilépticas, convulsivas y no convulsivas, permite diseñar esquemas más racionales de control de las crisis, y contribuirá así al tratamiento más adecuado de los pacientes epilépticos. La limitación natural que existe al intentar estudiar la epilepsia en humanos mediante técnicas invasivas o ensayos farmacológicos ha creado la necesidad de buscar modelos experimentales de epilepsia que semejen a la epilepsia humana.

Para desarrollar un modelo experimental de epilepsia, generalmente se eligen mamíferos que presenten manifestaciones eléctricas y conductuales similares a las de una epilepsia humana. Dado que la conducta animal y la humana tienen considerables diferencias, muchas veces no es posible evaluar satisfactoriamente las manifestaciones conductuales en los modelos experimentales de epilepsia, sobre todo si hay ausencia de actividad motora. En estos casos, el criterio principal está dado por la identificación de las manifestaciones eléctricas del sistema nervioso.

Un modelo experimental se considera como modelo de “epilepsia verdadera” cuando las alteraciones paroxísticas son “espontáneamente” recurrentes. Los primeros modelos que se desarrollaron en animales usaron estímulos eléctricos o sustancias químicas para producir convulsiones, y fueron validados sistemáticamente, de forma que se probaron en ellos los compuestos clínicamente eficaces y su actividad terapéutica, así como la eficacia y toxicidad de nuevos agentes. Estos modelos animales han sido críticos para identificar muchos de los nuevos fármacos antiepilépticos.

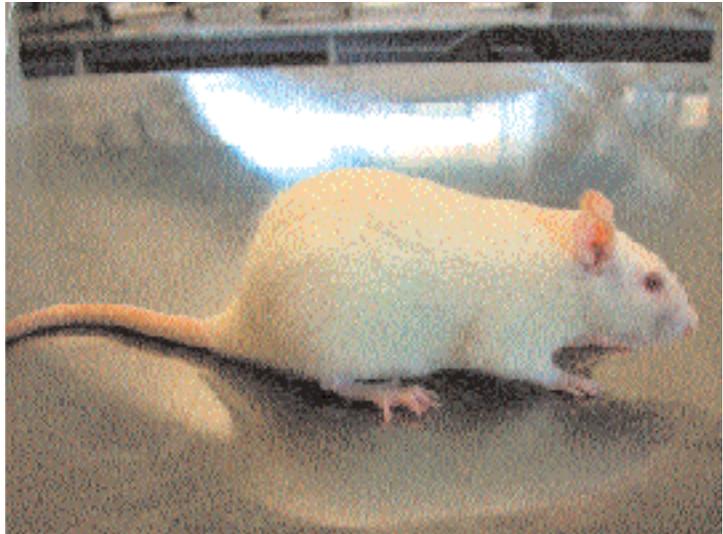
Los modelos experimentales de epilepsia se pueden clasificar con base en diversos criterios. Los principales son:

- El tiempo que transcurre entre el establecimiento del modelo y el inicio y duración de los fenómenos de hiperexcitabilidad cerebral. En estas condiciones, los modelos experimentales pueden ser agudos o crónicos.
- El tipo principal de crisis epileptiformes. Así, hay modelos experimentales agudos y crónicos de crisis parciales simples, complejas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis de ausencia y *status epilepticus*.

Los modelos *agudos* se inducen por la administración sistémica o la aplicación tópica en el cerebro de sustancias convulsionantes y con estimulación eléctrica. Producen crisis parciales cuando se aplican en áreas localizadas del cerebro, y crisis generalizadas cuando son aplicadas de forma bilateral intracere-

bral o por vía sistémica. Tales modelos son de utilidad para investigar los mecanismos que originan, mantienen y determinan la terminación de las crisis.

Los modelos *crónicos* pueden ser inducidos por lesiones estructurales permanentes y por estimulación eléctrica repetitiva del cerebro, o presentarse en animales genéticamente epilépticos. Se manifiestan por anomalías epileptiformes persistentes y reproducen en mayor grado la progresión de la epilepsia en humanos. Estos modelos son útiles para conocer los sucesos clínicos inducidos por los fármacos en experimentación, ya que producen crisis espontáneas, estado epiléptico crónico y alteraciones histopatológicas cualitativamente similares a la esclerosis mesial temporal, observada en la epilepsia del lóbulo temporal, por lo que son considerados *modelos de epileptogénesis*.



#### MODELOS AGUDOS DE CRISIS PARCIALES SIMPLES

En estos modelos, las alteraciones se realizan en un solo evento condicionante y corresponden a los daños cerebrales agudos que producen descargas electroencefalográficas y convulsiones, como ocurre en casos de abscesos cerebrales, traumatismos craneoencefálicos y hematomas cerebrales. En estas condiciones, se puede presentar el cuadro convulsivo inmediatamente después de instalado el fenómeno condicionante, con un periodo corto de latencia.

*Aplicación tópica de compuestos convulsionantes:* el método más común ha sido la aplicación tópica de penicilina en la corteza motora de gatos o ratas, y ha sido muy útil en el análisis de la difusión de la actividad convulsiva y la biología de los elementos neurales circunvecinos al foco epiléptico. Otras sustancias empleadas para producir focos epiléptógenos agudos son la bicuculina, picrotoxina, estricnina, sustancias colinérgicas y algunos compuestos anticolinérgicos.

*Estimulación eléctrica aguda:* la aplicación de estímulos eléctricos repetitivos sobre el tejido cerebral puede producir descargas rítmicas que persisten por segundos o minutos, después de haber cesado la estimulación. En estos modelos, las descargas sólo se originan en el sitio de la estimulación eléctrica.

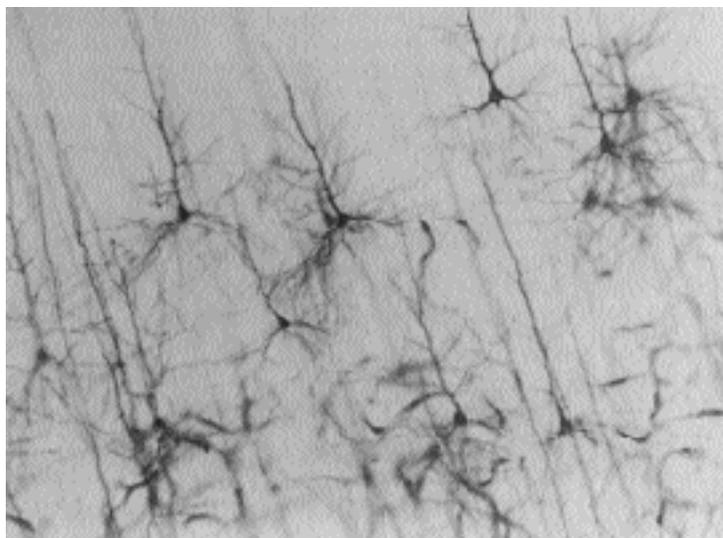
*Abstinencia al GABA:* éste es un modelo subagudo de convulsiones focales producidas por infusión de ácido gamma amino butírico (GABA) en la corteza motora de monos durante siete

días, al cabo de los cuales aparecen espigas y trazos espiga-onda en el electroencefalograma, y se acompañan de automatismos y mioclonos de las extremidades inferiores.

*Estudios en rebanadas de corteza cerebral:* este tipo de estudios electrofisiológicos se han realizado en rebanadas de neocorteza de rata, ratón, conejo y cobayo, mantenidas en medios de cultivo y expuestas a diversas sustancias convulsionantes.

#### MODELOS CRÓNICOS DE CRISIS PARCIALES SIMPLES

*Metales implantados en la corteza cerebral:* se han empleado diversos metales aplicados en la corteza cerebral de gatos, ratas y monos para producir crisis motoras focales secundariamente generalizadas, como cobalto, tungsteno, cinc, hierro y aluminio. El modelo más extensamente estudiado y validado para la producción de convulsiones parciales simples espontáneamente recurrentes es el obtenido con la aplicación de gel de hidróxido de aluminio en la sustancia blanca subyacente a la corteza motora de gatos y monos.



La aplicación de cloruro de etilo o nitrógeno líquido en la corteza cerebral, en pocas horas, produce una lesión muy epileptógena, que persiste por varios días

*Otros modelos:* la aplicación de cloruro de etilo o nitrógeno líquido en la corteza cerebral, en pocas horas, produce una lesión muy epileptógena, que persiste por varios días. Algunos autores han inyectado anticuerpos antigangliósidos cerebrales en la corteza cerebral de ratas y han observado a las 24 horas la aparición de espigas anormales focales, que posteriormente se generalizan con la producción de convulsiones recurrentes hasta por periodos de 90 días.

### MODELOS DE CRISIS PARCIALES COMPLEJAS

Las crisis parciales complejas se originan en el sistema límbico, en particular en la amígdala y el hipocampo, así como en algunas zonas de la neocorteza.

*Administración de ácido kaínico:* la administración sistémica y principalmente la aplicación de ácido kaínico en el hipocampo induce una conducta motora estereotipada, actividad motora compleja y convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden ser de larga duración.

*Inyección de toxina tetánica:* la toxina tetánica inyectada en el hipocampo de ratas o gatos produce cambios electroencefalográficos de hiperexcitabilidad cerebral y convulsiones parciales crónicas recurrentes.

*Estimulación eléctrica repetida de baja intensidad (kindling):* la estimulación eléctrica repetida de baja intensidad en algunas zonas cerebrales como el hipocampo y la amígdala produce cambios eléctricos cerebrales y convulsiones, y es uno de los modelos más populares para estudiar los cambios plásticos de larga duración en la excitabilidad cerebral, los cuales se piensa que no solamente participan en la epileptogénesis, sino también en los mecanismos de aprendizaje y memoria. Se puede producir *kindling* también mediante la inyección repetida de sustancias químicas que inducen hiperexcitabilidad cerebral, como el pentilentetrazol.

*Preparaciones de tejido cerebral (in vitro):* con base en la importancia que tiene el hipocampo en la producción de las convulsiones parciales complejas, algunos grupos de neurofisiólogos han estudiado, usando rebanadas de hipocampo de roedores, las manifestaciones eléctricas epileptiformes inducidas *in vitro*, principalmente por estimulación eléctrica o por agentes farmacológicos.

Igualmente, se han empleado grupos neuronales aislados o células nerviosas disociadas a partir de tejido cerebral o mantenidas en medios de cultivo con el objeto de explorar diversos fenómenos neurofisiológicos, respuestas a neurotransmisores y algunos de los mecanismos básicos de acción de compuestos convulsionantes y anticonvulsionantes.

## MODELOS DE CONVULSIONES TÓNICO-CLÓNICAS GENERALIZADAS

*Estimulación eléctrica supramáxima:* este modelo ha sido ampliamente empleado para producir convulsiones generalizadas en animales de laboratorio. No obstante que la estimulación eléctrica para estos propósitos se puede aplicar en diversas regiones corporales, las zonas más frecuentemente empleadas han sido la oreja, una extremidad o la córnea. Estos estudios han permitido obtener valiosa información en las pruebas de efectividad de compuestos anticonvulsionantes.

*Administración sistémica de compuestos convulsionantes:* aunque sus mecanismos de acción sólo se conocen en algunos casos, se han empleado numerosas sustancias administradas por vía sistémica para inducir convulsiones generalizadas en animales de laboratorio. El prototipo de este tipo de compuestos es el pentilentetrazol o metrazol, administrado por vía intravenosa, intraperitoneal o subcutánea, que inicialmente produce contracciones mioclónicas que progresan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

*Convulsiones determinadas genéticamente:* en contraste con los modelos experimentales de epilepsia inducidos por otros medios, esta categoría de modelos experimentales permite estudiar un tipo de crisis convulsivas que, para su producción, no requieren la acción directa sobre el encéfalo de algún agente físico o químico de origen exógeno. En general, las crisis convulsivas en este tipo de modelos experimentales de epilepsia son precipitadas por un incremento en la variedad, intensidad o frecuencia de los estímulos presentes en el medio.

Diferentes grupos de investigación se han interesado en estudiar diversas cepas de animales que genéticamente presentan crisis convulsivas, como ratas, ratones, gerbos, perros, pollos, monos, conejos, crisetos y moscas de la fruta. No obstante que algunos de estos modelos pudieran semejar algunas formas de epilepsia refleja en el humano, y que otros se consideren distantes de los diferentes tipos de epilepsia humana, su estudio ha contribuido al mejor entendimiento de cómo una mutación genética puede determinar la producción de convulsiones.

## MODELOS DE CRISIS DE AUSENCIA

Las crisis de ausencia en el humano se caracterizan por una supresión de la actividad que el sujeto está realizando, concomitantemente a la presencia de trazos espiga-onda, de 3 a 4 por segundo, en el electroencefalograma. A la fecha, no se dispone de modelos en animales de laboratorio que reproduzcan estas características. Sin embargo, algunas condiciones experimentales o genéticas se aproximan bastante a este tipo de crisis. Entre éstas se encuentran la estimulación eléctrica de algunas regiones talámicas, la producción de focos epileptógenos corticales bilaterales con inyección intracerebral de estrógenos, pentilentetrazol o penicilina, así como la administración sistémica de la misma penicilina y de GABA, y el

Grupos de investigación se han interesado en estudiar diversas cepas de animales que genéticamente presentan crisis convulsivas, como ratas, ratones, gerbos, perros, pollos, monos, conejos, crisetos y moscas de la fruta

empleo de algunas cepas mutantes de ratón *totterer* y de rata Wistar, cepa EAG/Rij.

## MODELOS ANIMALES DE STATUS EPILEPTICUS

Varias de las sustancias empleadas como convulsionantes, cuando se administran en dosis elevadas, producen una condición semejante al *status epilepticus*. Tal es el caso del ácido kaínico, el N-metil-D-aspartato, la fluorotilbiculina y el metrazol. Asimismo, el L-glutamato monosódico, un saborizante de alimentos, cuando se administra sistémicamente a dosis hiperosmolares (4 a 6 miligramos por gramo de peso) en diferentes especies de roedores y algunos anfibios, produce conducta estereotipada, hiperexcitabilidad y convulsiones, lo que representa un cuadro semejante al *status epilepticus* de origen multifocal en el humano.

Otro modelo de *status epilepticus* en ratas es la inyección intraperitoneal de cloruro de litio, seguida 20 horas después por la administración subcutánea de pilocarpina; después de 30 minutos se presentan convulsiones tónico-clónicas generalizadas que progresan a *status epilepticus*, con estrecha correspondencia con los cambios en el electroencefalograma.

## CONCLUSIONES

Conocer mejor la epilepsia permite tratarla mejor, en beneficio de los pacientes que la padecen y de las personas cercanas a su entorno: familiares, amigos y comunidad en general.

Los estudios en los modelos animales de epilepsia han revelado la contribución de varios factores celulares y moleculares para la generación y expresión de las crisis y la producción de la epilepsia. Esta información contribuye al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas, específicas para el tratamiento de las crisis neonatales, de los diferentes tipos de epilepsia y del *status epilepticus*.

## Bibliografía

- Feria-Velasco, A., Y. Feria-Cuevas y G. G. Ortiz (2002), "Modelos experimentales de epilepsia", en Muñoz-Hoyos, A. (ed.) *Melatonina. Realidad actual y posibilidades futuras en pediatría*, Alcalá La Real, Editorial Formación Alcalá, págs. 163-180.
- Feria-Velasco, A., D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (eds.) (1997), *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*, México, Cognos Editores.
- García-Pedroza, F. (1997), "La epilepsia como problema de salud pública", en Feria-Velasco, A., D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (eds.), *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*, cap. 19, México, Cognos Editores, págs. 402-414.
- Grabenstatter, H., D. Ferraro, P. Williams, P. Chapman y E. Dudek (2005), "Use of chronic epilepsy models in antiepileptic drug discovery: the effect of topiramate on spontaneous motor seizures in rats with kainate-induced epilepsy", *Epilepsia*, 46: 8-14.
- Medina-Malo, C. (2004), *Epilepsias, diagnóstico y tratamiento*, Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo.
- Orozco, S., K. L. Brunston, T. Z. Baram, A. Feria-Velasco y C. E. Ribak (2000), "Increased expression of gamma-aminobutyric acid transporter-1 in the forebrain of infant rats with corticotropin-releasing hormone-induced seizures but not in those with hyperthermic-induced seizures" *Epilepsy Res.* 42: 141-157.
- Secretaría de Salud (2001), *Lineamientos para el tratamiento de la epilepsia*, México, Programa Prioritario de Epilepsia.
- Vergnes, M., C. Marescaux y G. Micheletti (1982), "Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy", *Neurosci. Lett.* 33: 97101.

---

**Alfredo Feria Velasco** es investigador del Departamento de Biología Celular y Molecular del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara, y está a cargo de la Unidad de Morfología de Alta Resolución del mismo departamento. Es médico cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), maestro en neuroquímica por la Facultad de Química de la UNAM, doctor en neurociencias por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional y realizó un posdoctorado en neuropatología experimental en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard. Sus áreas de interés son la neuropatología experimental y las bases morfológicas de las condiciones de hiperexcitabilidad cerebral. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.  
fva35671@cucba.udg.mx

**Sandra Orozco Suárez** es investigadora en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Obtuvo su doctorado en Ciencias Biomédicas por la UNAM. Sus líneas de investigación son los modelos experimentales de epilepsia durante el desarrollo y los mecanismos celulares involucrados en la farmacoresistencia. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.  
sorozco5@hotmail.com