



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA
TRANSCRANEAL FOCAL SOBRE LA
EPILEPTOGÉNESIS EN GATOS LIBRES DE
MOVIMIENTO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

BENJAMÍN VILLASANA SALAZAR

JURADO DE EXAMEN:

TUTOR: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

COMITÉ: DR. EDUARDO ALEJANDRO ESCOTTO CÓRDOVA

MTRO. JOSÉ FERNANDO LÓPEZ SÁNCHEZ

DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

DRA. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ



México, D.F.

DICIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

«¿Qué puede importarte, lector, mi humilde personalidad? He nacido, como tú, en un siglo en el que la razón no se somete sino al hecho y a la demostración; mi misión está consignada en estas palabras de la ley: ¡habla sin odio y sin miedo di lo que sepas! La obra de la humanidad consiste en construir el templo de la ciencia, y esta ciencia comprende al hombre y a la Naturaleza. Pero la verdad se revela a todos, hoy a Newton y a Pascal, mañana al pastor en el valle, al obrero en el taller. Cada uno aporta su piedra al edificio y una vez realizado su trabajo, desaparece. La eternidad nos precede, la eternidad nos sigue entre los infinitos.»

Proudhon, P.J. *¿Qué es la propiedad?*

«En la ciencia no hay calzadas reales y quien aspire a remontar sus luminosas cumbres, tiene que estar dispuesto a escalar la montaña por senderos escabrosos.»

Marx, C. Prólogo a la primera edición francesa de *El Capital*.

«Con mi experimento aprendí al menos que si uno avanza confiado en la dirección de sus ensueños y acomete la vida que se ha imaginado para sí, hallará un éxito inesperado en sus horas comunes. Dejará atrás algunas cosas, cruzará una invisible frontera; unas leyes nuevas, universales y más liberales, principiarán a regir por sí mismas dentro y alrededor de él; o las viejas leyes se expandirán y serán interpretadas en beneficio suyo en un sentido más generoso, y vivirá con el permiso de seres pertenecientes a un orden más elevado. En la proporción en que haga más sencilla su vida, le parecerán menos complicadas las leyes del universo y la soledad no será soledad, ni la pobreza será pobreza, ni la debilidad será debilidad. Si uno ha construido castillos en el aire, su tarea no se perderá; porque ahí están bien edificadas. Que tan sólo ponga ahora los cimientos bajo esos castillos.»

Thoreau, H.D. *Walden. La vida en los bosques*.

DEDICATORIA

A mi familia.

A Karla Alejandra.

A mis amigos y maestros, los doctores Alejandro Valdés Cruz, Víctor Manuel Magdaleno Madrigal y David Martínez Vargas.

A mis amigos del laboratorio, Erandi, Gerardo, Dieter y Alejandra.

Al Dr. Walter G. Besio.

Gracias por su apoyo y enseñanzas.

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Programa de Becas de Inicio a la Investigación (PROBEI) de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE), el Instituto Nacional de Psiquiatría (NC123240.1) y el programa “A US-Mexico collaborative effort to improve epilepsy control and diagnosis” de los Institutos Nacionales de Salud (TW009384-01).

Se agradece la asistencia técnica de los señores Alfredo Martínez Rojas y Alejandro Rubio Luviano.



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

ABREVIATURAS

Ácido Gamma-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolpropiónico (AMPA)

Administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos (FDA)

Amígdala del lóbulo temporal (AM)

Buro internacional para la epilepsia (IBE)

Corteza prefrontal (Cxpf)

Crisis epilépticas (CE)

Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

Depresión conductual postictal (DCP)

Electrodos concéntricos tripolares en forma de anillo (ECT)

Electroencefalográfico/a (EEG)

Epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM)

Estimulación cerebral profunda (ECP)

Estimulación eléctrica del nervio vago (EENV)

Estimulación eléctrica transcraneal de corriente directa (EETCD)

Estimulación eléctrica transcraneal focal (EETF)

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

Fármacos antiepilépticos (FAE)

Hertz (Hz)

Intraperitoneal (IP)

Kindling eléctrico amigdalino (KEA)

Liga internacional contra la epilepsia (ILAE)

Línea base (LB)

N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Núcleo del tracto solitario (NTS)

Pentilenetetrazol (PTZ)

Periodo posterior a la estimulación eléctrica transcraneal (post-EETF)

Ratas de Estrasburgo con epilepsia de ausencia genética (GAERS)

Ratas Wistar albino genéticamente predispuestas a la epilepsia (GEPR)

Resonancia magnética funcional (RMf)

Sistema opioide endógeno (SOE)

Status epilepticus (SE)

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

Tomografía por emisión de positrones (TEP)

Toxina tetánica (TeTX)

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. EPILEPSIA, CRISIS EPILÉPTICAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS	2
2.1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	4
1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS.....	8
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL	14
2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA EN ANIMALES.....	20
2.1. EL KINDLING ELÉCTRICO DE AMÍGDALA COMO MODELO EXPERIMENTAL DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL.....	24
2.1.1. PROGRESIÓN, GENERALIZACIÓN FILOGENÉTICA Y CURSO TEMPORAL	25
2.1.2. ALTERACIONES PERMANENTES.....	28
2.1.3. CRISIS ESPONTÁNEAS	39
2.1.4. KINDLING Y FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.....	41
2.2. ¿ES EL KINDLING ELÉCTRICO DE AMÍGDALA UN MODELO DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL?	43
3. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA	45
3.1. FARMACOLÓGICO	45
3.2. CIRUGÍA RESECTIVA.....	47
3.3. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA.....	50
3.4. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIO VAGO.....	52
3.5. ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL	55
3.5.1. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL.....	55
3.5.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL DE CORRIENTE DIRECTA	59

3.5.3. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL FOCAL	60
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	65
5. OBJETIVOS	66
5.1. OBJETIVO GENERAL	66
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	66
6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	67
6.1. HIPÓTESIS	67
6.2. APARATOS.....	67
6.3. MATERIALES	68
6.4. SUSTANCIAS	68
6.5. ANIMALES Y GRUPOS EXPERIMENTALES.....	69
6.6. ANESTESIA.....	69
6.7. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA	70
6.8. CUIDADOS POSTOPERATORIOS	70
6.9. PROCEDIMIENTO.....	71
6.9.1. BÚSQUEDA DE UMBRAL DE ESTIMULACIÓN	71
6.9.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA.....	72
6.9.3. REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO	72
6.9.4. ANÁLISIS DEL PODER ESPECTRAL	73
6.9.5. REGISTRO CONDUCTUAL	74
6.9.6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO	74
6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
7. RESULTADOS.....	76
7.1. VERIFICACIÓN HISTOLÓGICA	76

6.2. ESTIMULACIONES NECESARIAS PARA PRESENTAR EL ESTADIO VI DEL KEA.....	77
7.3. PROGRESIÓN DE LOS ESTADIOS CONDUCTUALES.....	77
7.4. DURACIÓN DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA.....	78
7.5. FRECUENCIA DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA.....	79
7.6. PRUEBA POSTKINDLING.....	79
6.7. PODER ESPECTRAL.....	80
8. DISCUSIÓN.....	86
9. CONCLUSIONES.....	90
10. REFERENCIAS.....	91

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	8
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS.....	10
TABLA 3. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA EN ANIMALES	21
TABLA 4. TIPOS DE CE Y SUS FAE.....	46
TABLA 5. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS ANTIEPILÉPTICOS	48
FIGURA 1. INTERACCIÓN DE MÚLTIPLES FACTORES QUE CONSTITUYEN UN SÍNDROME EPILÉPTICO.....	11
FIGURA 2. PROCESO DE EPILEPTOGÉNESIS EN LA ELTM.....	15
FIGURA 3. CORTE CORONAL DEL CEREBRO DE UN PACIENTE CON ELTM.	17
FIGURA 4. DIAGRAMA DE ALGUNAS ESTRUCTURAS CEREBRALES QUE RESPONDEN AL KINDLING ELÉCTRICO Y EL PROMEDIO DE LAS ESTIMULACIONES NECESARIAS PARA EVOCAR UNA CONVULSIÓN EN RATAS.....	25
FIGURA 5. REGISTROS EEG REPRESENTATIVOS DE LA ACTIVIDAD AMIGDALINA DE RATA.	26
FIGURA 6. EVOLUCIÓN DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA DURANTE EL KEA	29
FIGURA 7. REORGANIZACIÓN SINÁPTICA INHIBITORIA Y EXCITATORIA EN EL GIRO DENTADO DEL HIPOCAMPO DURANTE LA EPILEPTOGÉNESIS.	38
FIGURA 8. PROCESO DE EPILEPTOGÉNESIS DURANTE EL FULL-KINDLING, EL OVER- KINDLING Y LA APARICIÓN DE CRISIS ESPONTÁNEAS..	40
FIGURA 9. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS IMPLANTADOS PARA ECP	52
FIGURA 10. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIOS VAGO..	54
FIGURA 11. DIAGRAMA DE LA APLICACIÓN DE EMT Y DE EETCD.....	56
FIGURA 12. A. DISEÑO DE LOS ELECTRODOS UTILIZADOS CONVENCIONALMENTE EN LA CLÍNICA Y LOS ECT.....	61
FIGURA 13. A. ECT DE 1 CM UTILIZADO PARA LA EETF. B. ESTIMULADOR GRASS S88. C. UNIDADES DE AISLAMIENTO GRASS PSIU6. D. AMPLIFICADOR GRASS 78E. ...	72
FIGURA 14. ESQUEMA DEL PROTOCOLO EXPERIMENTAL DEL GRUPO EETF.....	73

<i>FIGURA 15. TRAYECTORIA BILATERAL DE LOS ELECTRODOS EN UN CORTE HISTOLÓGICO REPRESENTATIVO.</i>	76
<i>FIGURA 16. NÚMERO DE ESTIMULACIONES NECESARIAS PARA QUE LOS ANIMALES PRESENTARAN EL ESTADIO VI DEL KEA.</i>	77
<i>FIGURA 17. PERMANENCIA EN DÍAS EN CADA ESTADIO CONDUCTUAL DEL KEA.</i>	77
<i>FIGURA 18. DURACIÓN EN SEGUNDOS DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA EN CADA ESTADIO CONDUCTUAL DEL KEA.</i>	78
<i>FIGURA 19. FRECUENCIA DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA.</i>	79
<i>FIGURA 20. UMBRALES PRE Y POSTKINDLING.</i>	79
<i>FIGURA 21. TRAZOS EEG REPRESENTATIVOS DE UNA CRISIS FOCA Y UNA CRISIS SECUNDARIAMENTE GENERALIZADA.</i>	80
<i>FIGURA 22. ESPECTROGRAMAS REPRESENTATIVOS DE LA ACTIVIDAD EEG DURANTE LA LB Y EL PERIODO POST-EETF DE UNA CRISIS FOCAL (ESTADIO II DEL KEA) Y UNA CRISIS SECUNDARIAMENTE GENERALIZADA (ESTADIO VI DEL KEA) DE AMBOS GRUPOS.</i>	81
<i>FIGURA 23. COMPARACIÓN DEL PODER ESPECTRAL NORMALIZADO DURANTE 10 MINUTOS DEL PERIODO POST-EETF DE LAS CRISIS FOCALES.</i>	83
<i>FIGURA 24. COMPARACIÓN DEL PODER ESPECTRAL NORMALIZADO DURANTE 10 MINUTOS DEL PERIODO POST-EETF DE LAS CRISIS SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS.</i>	84
<i>FIGURA 25. COMPARACIÓN DEL PODER ESPECTRAL NORMALIZADO DURANTE 10 MINUTOS DEL PERIODO LB DE LAS CRISIS FOCALES Y SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS DEL GRUPO EETF.</i>	85

RESUMEN

La ELTM es un síndrome epiléptico caracterizado por ser resistente al tratamiento farmacológico. Para investigar el efecto de nuevos tratamientos sobre el control de las CE se utilizan los modelos experimentales de epilepsia en animales. El KEA es un modelo experimental de epileptogénesis de ELTM, que consiste en estimulaciones eléctricas repetidas y periódicas a la AM, desarrollando progresivamente crisis convulsivas. Las técnicas de estimulación transcraneal han sido propuestas como tratamientos efectivos contra la epilepsia farmacorresistente. La EETF vía ECT es una propuesta experimental para tratar la epilepsia farmacorresistente, que ha demostrado ser efectiva para atenuar la actividad convulsiva inducida con distintos modelos experimentales de epilepsia en ratas, sin embargo, se desconocen sus efectos sobre la epileptogénesis y otras especies. El objetivo de la investigación fue analizar el efecto de la EETF vía ECT sobre la epileptogénesis inducida por el KEA en gatos con libertad de movimiento. Se utilizaron gatos adultos que fueron sometidos a una cirugía estereotáxica en donde se implantaron bilateralmente electrodos en la AM y la Cxpf. Adicionalmente se centró y fijó un ECT sobre el vértex. Los animales se dividieron en dos grupos: el grupo experimental, al que diariamente se le aplicó la EETF vía ECT durante 40 minutos y posteriormente el KEA, hasta que los animales presentaron tres estadios VI del KEA; y el grupo control, al que sólo se le aplicó el KEA. En el periodo post-EETF, el grupo experimental presentó una disminución del poder espectral en todas las estructuras y bandas de frecuencia analizadas, siendo más notoria después de las crisis secundariamente generalizadas y en las bandas de frecuencia altas. Los espectros de potencia basales no mostraron diferencias significativas entre los grupos durante la epileptogénesis. No se observaron efectos significativos sobre la epileptogénesis. Como conclusión, los cambios inducidos por la EETF sobre el espectro de potencia sugieren que podría proteger contra la ocurrencia y severidad de crisis subsecuentes, no obstante, que el poder espectral basal no mostrara cambios a través de la epileptogénesis, sugiere que los efectos observados después de la EETF son de carácter transitorio.

1. EPILEPSIA, CRISIS EPILÉPTICAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2012), epilepsia es el nombre de un conjunto de trastornos neurológicos, caracterizados principalmente por la interrupción recurrente e impredecible del funcionamiento normal del cerebro.

Afecta aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo, teniendo mayor prevalencia e incidencia en países en vías de desarrollo y personas con baja posición socioeconómica. Suelen presentarse más casos en hombres que en mujeres, aumentando su incidencia con relación a la edad y grupo étnico, siendo mayor durante los primeros años de vida y adolescencia, volviendo a aumentar en la vejez (>70 años) y más en personas afroamericanas que en caucásicas y asiáticas (Banerjee, Filippi & Hauser, 2009; Bartolini, Bell & Sander, 2011; OMS, 2012). Las cifras en México indican que la prevalencia de la epilepsia oscila entre 11.4-20.3 casos por cada 1000 personas, lo que implica la existencia de entre 1 y 2 millones de mexicanos con epilepsia (García-Contreras, et al., 2006; Donnadieu, 2007).

Desde el siglo pasado se han propuesto múltiples definiciones de epilepsia (Berg, 2010). En el 2005, la ILAE y el IBE llegaron a un consenso y la definieron como un trastorno crónico del cerebro, caracterizado por una propensión duradera para generar CE y que conlleva consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicosociales y socioeconómicas (Fisher et al., 2005).

Esta definición, comparada con definiciones anteriores (Comisión de clasificación y terminología de la ILAE, 1989), tuvo la virtud de incluir otros aspectos además de los neurobiológicos y es por ello que tuvo mayor aceptación dentro de los enfoques interdisciplinarios emergentes (Berg, 2010; Berg et al., 2010).

Debido a una serie de críticas que surgieron en torno a la operacionalización para el ámbito clínico de la definición del 2005 (Gómez-Alonso

& Bellas-Lamas, 2011; Espinosa-Jovel & Sobrino-Mejía, 2014), la ILAE publicó recientemente una serie de modificaciones a la definición de epilepsia (Fisher et al., 2014). Debido a que el término «trastorno» implica una perturbación funcional que no necesariamente es a largo plazo, las personas han malentendido y minimizado la seriedad de la naturaleza de la epilepsia y es por ello que ahora se ha conceptualizado como una enfermedad, haciendo más énfasis en la seriedad de la patología y dando a entender que es una perturbación funcional más duradera (como la diabetes). Otro punto a modificar fue el del carácter permanente de la epilepsia, ya que existe evidencia que indica que muchos de los tratamientos ahora aprobados han logrado su remoción casi total, es decir, se ha logrado aumentar el tiempo que pasan las personas sin experimentar las manifestaciones de la epilepsia hasta por más de 10 años y es por ello que se considera que es una patología que puede ser resuelta y no permanente como se planteó en la definición del 2005 (Fisher, 2014). De cualquier forma, la nueva definición de epilepsia sólo tiene implicaciones para el diagnóstico clínico y no para su tratamiento, por lo que un cambio en la terminología no es motivo de discusión en el presente trabajo.

Electrofisiológicamente, la epilepsia es definida como una alteración recurrente y autosostenida del sistema nervioso central, que se caracteriza por la interacción de redes neuronales anormalmente sincronizadas, cuyas manifestaciones clínicas y eléctricas varían en función del tipo de circuitos implicados, el patrón de propagación y el grado de sincronización (Fisher et al., 2005; Marosi, 2008)

Estas descargas neuronales anormales se manifiestan clínicamente por crisis espontáneas y recurrentes (OMS, 2012). Es preciso recalcar que con la definición anterior de epilepsia (Fisher et al., 2005), no se podía hablar de CE con la presencia de una sola crisis, ya que las convulsiones relacionadas a una situación, como las febriles o las debidas a intoxicaciones medicamentosas, hemorragias, tumores o infecciones, no se consideraban dentro de la clasificación de las epilepsias (Berg, 2010). Con la nueva definición (Fisher et al., 2014) es

posible diagnosticar a una persona con tan sólo haber experimentado una CE en su vida, ya que existe evidencia que indica que después de una crisis (febril, infecciosa, etc.) existe un 40-52% de probabilidad de que se vuelva a experimentar otra crisis. Aún así, la ILAE recomienda que en ausencia de información acerca de si la etiología de las crisis es transitoria o permanente, se tome como criterio diagnóstico el presentar más de dos crisis. Sin embargo, el intervalo de tiempo necesario entre una crisis y otra aún no ha sido fijado de una forma racional, pero se presume que depende del tipo de CE que la persona esté presentando (Fisher, 2014).

2.1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Las características de las CE son variadas y generalmente son divididas en parciales y generalizadas, cuya clasificación se basa principalmente en la evidencia clínica y EEG, además de otros exámenes de gabinete como la TEP y la RMf (Engel & Pedley, 2008; Berg, 2010).

Las CE parciales se definen por tener un aumento anormal de la actividad neuronal restringida a un área particular, que puede propagarse a otras partes del cerebro durante la crisis. Estas CE producen síntomas particulares, dependiendo de en dónde se encuentren las neuronas que se activan de forma anormal, es decir, un foco epiléptico localizado en el área visual dará lugar a sintomatología visual en el momento de las crisis, un foco situado en el área motora que controla los movimientos del pie derecho provocará, al activarse, movimientos involuntarios de este pie. La forma en que una CE se manifiesta da cuenta del área cerebral implicada (de Boer, Mula & Sander, 2008).

Entre las principales variedades de CE parciales se encuentran:

Simples: Comienzan con hiperexcitabilidad neuronal en una zona restringida de la corteza cerebral, usualmente en áreas temporales o frontales. Por ello, las manifestaciones clínicas pueden ser múltiples dependiendo de dónde se encuentre el foco epiléptico. Rara vez son acompañadas por alteraciones de la conciencia, es decir, durante la CE la persona está alerta, responde a preguntas y

posteriormente recuerda lo sucedido durante la crisis. En el EEG se pueden observar espigas focales repetitivas sobre las regiones afectadas (Marosi, 2008).

De acuerdo con sus manifestaciones, este tipo de CE se subclasifican en simples con signos motores, cuando implican la activación o relajación repentina de uno o varios músculos del lado contralateral al foco epiléptico; simples con síntomas somatosensoriales, cuando se presentan alteraciones en la percepción sensorial, es decir, alucinaciones sensoriales; simples con signos o síntomas autonómicos, cuando se presentan sensaciones viscerales, náusea, vómito, palidez, dilatación pupilar, incontinencia urinaria o fecal, etcétera; y simples con síntomas psíquicos, cuando se manifiestan a nivel de lenguaje, de la memoria o de las emocionales (Engel & Pedley, 2008).

Complejas: Estas CE, también llamadas psicomotoras, se caracterizan por no haber pérdida de la conciencia, pero sí alteración. Estas alteraciones de la conciencia pueden o no ser precedidas de signos anunciatorios, llamados auras, que en realidad son resultado de CE parciales simples. Las manifestaciones EEG típicas son espigas focales repetitivas alternadas con complejos espiga-onda lenta (Marosi, 2008).

Al igual que las crisis parciales simples, las CE parciales complejas pueden seguirse de una generalización secundaria, produciendo una crisis tónico-clónica, tónica o clónica. Cuando esto sucede son llamadas CE parciales secundariamente generalizadas (Engel & Pedley, 2008).

Por otro lado, cuando esta hiperactividad neuronal ocurre simultáneamente en muchas áreas cerebrales, las CE son definidas como generalizadas. Estas comienzan por una descarga anormal de las neuronas de ambos hemisferios al mismo tiempo, es decir, son simétricas y sincrónicas, mientras que las CE parciales involucran a un grupo de neuronas situado en uno de los dos hemisferios cerebrales. Dependiendo del subtipo, estas pueden incluir la participación de síntomas motores cuyo resultado es una respuesta convulsiva que típicamente

incluye componentes tónicos (contracciones sostenidas) y/o clónicos (contracciones y relajaciones oscilatorias) (Löscher, 1997).

Las CE generalizadas suelen dividirse en:

De ausencia (*petit mal*): Estas CE están caracterizadas por episodios breves de interrupción de la conciencia, es decir, por falta de respuesta ante estímulos ambientales, además de un patrón EEG particular de salvas repetidas del complejo espiga-onda lenta con frecuencia de 3 Hz (Marosi, 2008). Usualmente duran menos de diez segundos y se presentan con mayor frecuencia en niños de 4 a 14 años. En el 75% de los casos, estas CE desaparecen con la adolescencia y el otro 25% desarrolla otro tipo de epilepsia generalizada. En muchos casos, se pueden observar automatismos, como parpadeos, chasquidos de la lengua y movimiento de los dedos de la mano. Generalmente las personas que padecen este tipo de CE no presentan un historial familiar de epilepsia y tienen un coeficiente intelectual y desarrollo normales (Sato, Dreifuss & Penry, 1976). Por otro lado, cuando la interrupción de la conciencia no ocurre tan bruscamente, dura de 5 a 30 segundos y se presentan con más frecuencia en niños con retardo mental, son llamadas CE de ausencia atípicas.

Mioclónicas: Se caracterizan por mioclonías, es decir, sacudidas súbitas, breves y repentinas de uno o varios grupos de músculos. Pueden ser generalizadas o localizadas, simétricas o asimétricas, sincrónicas o asincrónicas.

Clónicas: Se distinguen por un inicio con pérdida o alteración de la conciencia y mioclonías. Ocurren casi exclusivamente en recién nacidos y niños. Frecuentemente son asimétricas y pueden predominar en alguna parte del cuerpo.

Tónicas: Consisten en contracciones musculares repentinas, bruscas, de uno o varios grupos de músculos y que duran normalmente menos de 20 segundos. Frecuentemente se presentan durante el sueño y en niños con retardo intelectual. Después de la CE, la persona se muestra confundida, cansada y con cefalea.

Tónico-clónicas (*grand mal*): Este tipo de CE se caracteriza por un inicio brusco, con una fase de contracciones musculares (tónica) y pérdida de la conciencia, seguida de otra fase de mioclonías (clónica) y caída. Algunas veces se acompañan con vocalizaciones que pueden llegar a gritos, debido a la contracción de los músculos respiratorios. Las CE duran de 1 a 3 minutos y pueden acompañarse de mordedura de la lengua y/o mejillas, golpes contra objetos que estén cerca de la persona y relajación de esfínteres. Normalmente las crisis terminan espontáneamente y son seguidas de una fase de DCP, en donde la persona está confusa y agitada, quedando generalmente dormida.

En las CE mioclónicas, clónicas, tónicas y tónico-clónicas, se puede observar un patrón EEG de espigas y ondas agudas de gran amplitud que preceden o acompañan a las mioclonías epilépticas (Marosi, 2008).

Atónicas o astáticas: Estas consisten en periodos breves de pérdida del tono muscular de uno o varios grupos de músculos. Aparecen más frecuentemente en la infancia y como consecuencia las personas sufren golpes y fracturas.

Existe otro grupo de CE que no es fácil de clasificar, aunque la mayoría de sus manifestaciones son generalizadas (como las CE fotosensibles, febriles, etc.) y en pocas ocasiones parciales cuando el cerebro tiene una lesión que lo vuelve epileptogénico (comúnmente traumatismos, hemorragias, hipoglucemia, abstinencia alcohólica, tumores o infecciones) (Izquierdo, 2005), por eso se les denomina no clasificadas o también crisis reflejas, debido a que son desencadenadas por un estímulo, frecuentemente ajeno al organismo, como un estímulo sensorial, una lesión cerebral e inclusive un pensamiento (Brailowsky, 1999). Normalmente, su diagnóstico no se basa en el examen EEG, es necesaria la aplicación de TEP y RMf para la localización de la patología estructural del cerebro que es la causa directa de las CE (Engel, 2008).

Epidemiológicamente las CE generalizadas tienen mayor incidencia y prevalencia en el mundo, comparándolas con las CE parciales, lo que ha resultado

en un aumento en el número de investigaciones sobre este tipo de crisis (Banerjee, Filippi & Hauser, 2009).

En la tabla 1 se muestra la clasificación internacional de las crisis epilépticas de la ILAE.

Parciales
Simples
Con signos motores
Con síntomas somatosensoriales
Con signos o síntomas autonómicos
Con síntomas psíquicos
Complejas
Inicio parcial simple seguido de alteración de la conciencia
Con alteración de la conciencia desde el inicio
Secundariamente generalizadas
Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
Generalizadas (Convulsivas o no convulsivas)
Crisis de ausencia
Típicas
Atípicas
Crisis mioclónicas
Crisis clónicas
Crisis tónicas
Crisis tónico-clónicas
Crisis atónicas (astáticas)
No clasificadas

Tabla 1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas. Traducido de Berg, T.T. (2010). *Epilepsies*. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 5-9). Reino Unido: Springer Reference.

Desde el punto de vista clínico, las características EEG y conductuales de las CE son consideradas dentro de un grupo homogéneo, llamado síndrome epiléptico, que además incluye otros factores neurobiológicos, como la etiología y el sitio de inicio ictal, así como socioeconómicos y cognitivos.

1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Al conjunto de signos y síntomas asociados a las CE se les denomina síndrome epiléptico. Estos se agrupan en la clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos (Engel et al., 2006), que incluye las clasificaciones

operacionales y conceptuales aprobadas por la ILAE del año 2005 hasta el 2009, organizados por edad de inicio (tabla 2).

En la clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos anterior (Comisión de clasificación y terminología de la ILAE, 1989), cuando se acuñó el término de síndrome epiléptico, estos fueron clasificados utilizando su etiología, en aquellos debidos a una disfunción cerebral epileptogénica hereditaria (epilepsias idiopáticas) y los debidos a anomalías estructurales específicas, las cuales podían ser genéticas o adquiridas (epilepsias sintomáticas), además de aquellos en donde no se conoce el substrato anatomopatológico específico (epilepsias criptogénicas).

Esta clasificación cayó en desuso debido a su imprecisión terminológica de las etiologías y a su poca practicidad en la clínica, aún así, su valor está en haber hecho hincapié en que las epilepsias presumen de una anomalía epileptogénica intrínseca, propiedad del cerebro mismo que está presente entre crisis independientemente de alguna agresión aguda y que puede ser responsable de las CE durante un espacio de tiempo relativamente corto (días, semanas) o periodos muy largos (años) (Contreras, 2000; Izquierdo, 2005; Buchhalter, 2010).

De acuerdo con la definición de la ILAE (Fisher et al., 2005), un síndrome epiléptico incluye toda una gama de factores neurobiológicos, psicológicos y sociales (figura 1).

Clínicamente, los síndromes epilépticos se constituyen por una serie de características, como el tipo de CE, los signos y síntomas neurológicos asociados, el área cerebral implicada, la edad de inicio, los hallazgos EEG, las condiciones de aparición de las CE y la historia familiar de epilepsia.

<p>Síndromes electroclínicos organizados por la edad de inicio</p> <p>Periodo neonatal</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia benigna familiar neonatal Encefalopatía mioclónica temprana Síndrome de Ohtahara <p>Infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia de infancia con crisis focales migratorias Síndrome de West Epilepsia mioclónica infantil Epilepsia benigna infantil Epilepsia benigna familiar infantil Síndrome de Dravet Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos <p>Niñez</p> <ul style="list-style-type: none"> Crisis febriles Síndrome de Panayotopoulos Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (previamente astáticas) Epilepsia benigna con espigas centrotemporales Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosomática dominante Epilepsia occipital de inicio tardío Epilepsia con ausencias mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut Encefalopatía epiléptica con espiga-onda continua durante el sueño Síndrome de Landau-Kleffner Epilepsia de ausencia de la niñez <p>Adolescencia-Adultez</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia con crisis generalizadas tónico clónicas solas Epilepsias mioclónicas progresivas Epilepsia autosómica dominante con características auditivas Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal <p>Menos relación específica a la edad</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia focal familiar con focos variables (niñez a adultez) Epilepsias reflejas <p>Constelaciones distintivas</p> <ul style="list-style-type: none"> Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal Síndrome de Rasmussen Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico Epilepsia hemipléjica <p>Epilepsias atribuidas a causas metabólicas-estructurales</p> <ul style="list-style-type: none"> Malformaciones del desarrollo cortical Síndromes neurocutáneos Tumor Infección Truma <p>Angioma</p> <ul style="list-style-type: none"> Agresiones perinatales Accidente cerebrovascular Etc. <p>Epilepsias de causa desconocida</p> <p>Condiciones con crisis epilépticas que no son diagnosticadas tradicionalmente como una forma de epilepsia per se</p> <ul style="list-style-type: none"> Crisis benignas neonatales Crisis febriles
--

Tabla 2. Clasificación de los síndromes epilépticos. Traducido de Berg, T.T. (2010). Epilepsies. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). Atlas of epilepsies (pp. 5-9). Reino Unido: Springer Reference.

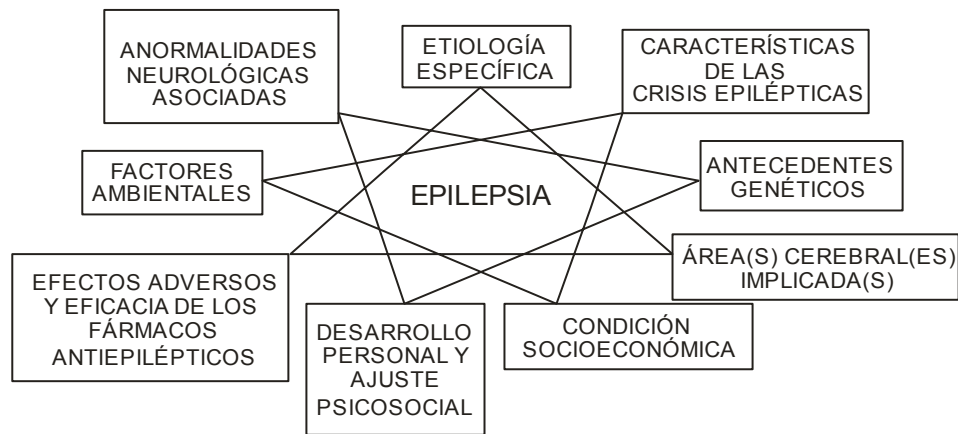


Figura 1. Interacción de múltiples factores que constituyen un síndrome epiléptico. Elaboración propia.

Algunos síndromes epilépticos manifiestan una etiología específica, es decir, son causados por alguna alteración estructural determinada, ya sea genética, como la esclerosis tuberosa, o adquirida, como un tumor o una infección del sistema nervioso central. Básicamente, en la clínica estos factores determinan el diagnóstico del síndrome epiléptico y consecuentemente su tratamiento y pronóstico (Engel & Pedley, 2008).

Por otro lado, se encuentran las condiciones socioeconómicas y psicológicas asociadas a las CE, que no sólo impactan en la calidad de vida de las personas que lo padecen, sino también en las personas con las que se relacionan (familia, pareja, amigos) (Fisher et al., 2005; Engel & Pedley, 2008; Berg, 2010; Brailowsky, 1999).

Por siglos, las personas con epilepsia han sido estigmatizadas, temidas y discriminadas por la sociedad, debido en gran parte a supersticiones místico-religiosas (de Boer, Mula & Sander, 2008; Bartolini, et al., 2011; Olivares-Romero, 2013). Ejemplos claros los encontramos en toda la historia. En el Renacimiento, con el texto *Malleus malificarum* (en español «El martillo de las brujas»), libro clásico de cacería de brujas en el que se informa sobre casos de epilepsia considerados como una forma de posesión. En la actualidad, se ha legislado en contra de las personas con epilepsia por ser consideradas como portadoras de una condición demoniaca, prohibiendo el matrimonio de estas personas y

promoviendo su castración (Jiménez et al., 1991; Brailowsky, 1999). El estigma particular asociado a los síndromes epilépticos deja a las personas que lo padecen susceptibles a padecer ataques en cualquier esfera de su vida. La discriminación en contra de las personas con epilepsia en el lugar de trabajo y con respecto a la accesibilidad a la educación, son temas vigentes que son reflejo de la ignorancia que aún prevalece en el mundo acerca de esta enfermedad.

Las violaciones de los derechos humanos y civiles de las personas con epilepsia suelen ser más comunes en países en vías de desarrollo, manifestando el carácter socioeconómico de este padecimiento. Cerca del 90% de las personas con epilepsia viven en países en vías de desarrollo, en donde su condición de pobreza no les permite tener acceso a un tratamiento adecuado (de Boer, Mula & Sander, 2008). En México, se ha estimado que una persona con epilepsia gasta anualmente \$2,646.00 USD, siendo la consulta lo que más dinero consume (aproximadamente \$1,025.00 USD). A esto se le suman otras razones, como un sistema de salud inadecuado, déficit de personal capacitado y falta de medicamentos esenciales, que en conjunto limitan a una gran proporción de la población a recibir un tratamiento antiepiléptico adecuado (García-Contreras et al., 2006; Espínola-Nadurille, Crail-Melendez & Sánchez-Guzmán, 2013).

Diversas investigaciones indican que generalmente los síndromes epilépticos están asociados con alteraciones cognitivas y conductuales que en conjunto afectan el desarrollo personal y ajuste psicosocial de las personas que los padecen (Martínez-Domínguez, Labrada-Abella, Pedrós-Roselló, López-Gomáriz & Tenías-Burillo, 2013; García-Morales, Gil-Nagel, de Rosendo & Torres-Falcón, 2014).

Evidencia de ello se encuentra en seguimientos hechos a personas con encefalopatía mioclónica temprana, definida como la presencia de crisis mioclónicas en niños menores de 3 años, en donde se ha reportado que después de 10 años de haberse controlado las CE, los pacientes presentan un cociente intelectual por debajo de la media poblacional, además de algunos trastornos

psiquiátricos, como trastorno por déficit de atención, trastornos de conducta, trastornos de aprendizaje no verbal y de lectoescritura y una pobre coordinación motriz y visoespacial (Domínguez-Carral et al., 2013).

Otras investigaciones de corte epidemiológico transversal, han reportado que los síndromes epilépticos están asociados con algunos rasgos de personalidad, como agresividad, negativismo y autodestrucción, que se han relacionado con trastornos depresivos, de ansiedad y en menor proporción, con trastornos psicóticos (de Boer et al., 2008; Martínez-Domínguez, Labrada-Abella, Pedrós-Roselló, López-Gomáriz & Tenías-Burillo, 2013). García-Morales, Gil-Nagel, de Rosendo & Torres-Falcón (2014), reportaron que el 45% de los pacientes con algún síndrome epiléptico presentan alteraciones del sueño, como somnolencia excesiva diurna e insomnio crónico, que también se encontraron asociadas a trastornos de ansiedad y depresión.

Todas estas condiciones se han vinculado a una baja autovaloración de la calidad de vida y de salud de las personas con epilepsia (Martínez-Domínguez, Labrada-Abella, Pedrós-Roselló, López-Gomáriz & Tenías-Burillo, 2013; Rossiñol, Molina, Rossiñol & García-Mas, 2013; García-Morales, Gil-Nagel, de Rosendo & Torres-Falcón, 2014).

Autores como García-Peñas, Fournier-Del Castillo & Domínguez-Carral (2014) y Rossiñol, Molina, Rossiñol & García-Mas (2013), han reportado que estas alteraciones cognitivas y conductuales que padecen los pacientes con epilepsia son causadas por el tratamiento farmacológico antiepiléptico prolongado y no por el síndrome en sí.

De cualquier forma, en conjunto, los múltiples factores que constituyen a los síndromes epilépticos desembocan en la vida de los pacientes con epilepsia y es importante que se consideren durante el diagnóstico y tratamiento, ya que son un punto importante para la prognosis del paciente, es decir, son un marcador de probable deterioro o mejoría (Bartolini, et al., 2011; Brailowsky, 1999).

Desde el punto de vista epidemiológico, en varias partes del mundo se ha reportado que los síndromes epilépticos que se presentan con mayor frecuencia están relacionados a una localización cerebral específica (Picot et al., 2008; Torres-Ferrús, 2013; Kim et al., 2014). En las epilepsias definidas como sintomáticas, se reporta que el área cerebral responsable de la ocurrencia de CE se encuentra adscrita principalmente al lóbulo frontal o al temporal, desarrollando en mayor proporción CE parciales complejas secundariamente generalizadas (Medina et al., 2005; Oka et al., 2006; Benerjee et al., 2009).

Es en estructuras mesiales del lóbulo temporal en donde se han reportado la mayor cantidad de patologías asociadas al desarrollo de CE, entre las cuales destacan tumores de bajo grado, accidentes cerebrovasculares, displasia cortical focal, encefalitis mitocondrial, encefalitis viral del Herpes, encefalitis de Rasmussen o límbica, entre otras (Verhaert & Scott, 2010; Bahi-Buisson, 2010; Thom, 2010; Agamanolis, 2010; Lang & Hart, 2010; Singh & Sinha, 2010).

La prognosis para los pacientes con epilepsia relacionada al lóbulo temporal mesial en ocasiones es buena, sin embargo, cerca del 50-70% de los pacientes sigue presentando CE, cuya frecuencia y severidad van aumentando a pesar de seguir un tratamiento con FAE. Esta cualidad, llamada farmacorresistencia, resulta en efectos deletéreos en la salud de estas personas, así como en su calidad de vida, condición socioeconómica y desarrollo psicosocial (Kwan & Brodie, 2000; Volcy-Gómez, 2004; Picot et al., 2008; OMS, 2012)

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La ELTM es un síndrome epiléptico cuya etiología epileptogénica se encuentra adscrita a estructuras del lóbulo temporal mesial, como el complejo amigdalino, el giro parahipocampal y la formación hipocampal, siendo esta última la estructura más importante desde el punto de vista fisiopatológico por ser el sitio común de inicio ictal o bien por actuar como amplificador para las CE iniciadas en otras estructuras (Bertram, Zhang, Mangan, Fountain & Rempe, 1998; Volcy-Gómez, 2004; Miranda & Godoy, 2006). Estas estructuras se han englobado dentro del

llamado sistema límbico y es por ello que la ELTM también es llamada epilepsia límbica (Bertram, Zhang, Mangan, Fountain & Rempe, 1998).

Como se aprecia en la figura 2, la presencia de ELTM incluye ciertas características de carácter progresivo que desembocan en el desarrollo de CE farmacorresistentes.

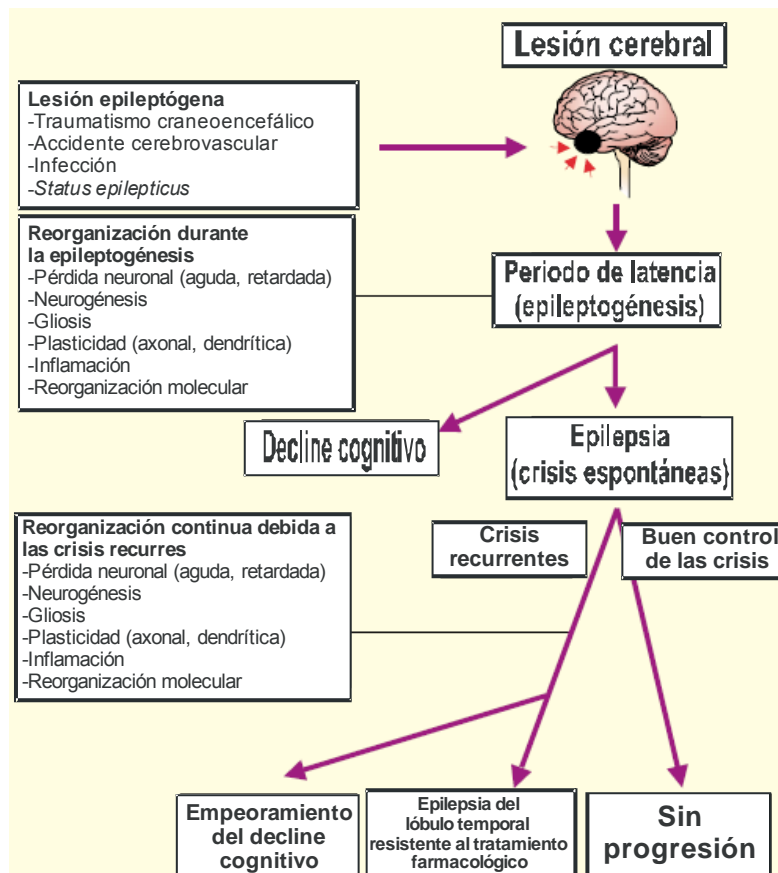


Figura 2. Proceso de epileptogénesis en la ELTM. Traducido de Pitkänen, A. & Sutula, T.P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet Neurol*, 1, 173-181.

Desde el punto de vista neuropatológico, en la mayoría de los casos de ELTM existe una condición epileptógena comprobable, como traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, tumores de bajo grado (principalmente gangliogliomas), algunas infecciones como el Herpes, convulsiones febriles, meningitis, encefalitis o asfixia perinatal (Uscátegui & Izquierdo, 2003).

En algunas ocasiones, estas condiciones conllevan a la activación de una cascada de eventos neurobiológicos durante un periodo latente, llamado epileptogénesis, que dan pie a la ocurrencia de CE espontáneas y consecuentemente al diagnóstico de epilepsia (Pitkänen & Sutula, 2002; Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

Comúnmente las personas con ELTM han presentado convulsiones en la infancia, frecuentemente febriles, antes de haber sido diagnosticadas. En el periodo latente, desde esas primeras convulsiones en la infancia hasta la adultez en donde se vuelven a presentar, ocurre una reorganización cerebral que vuelve cada vez más susceptible al sistema nervioso para presentar CE, es decir, el proceso de epileptogénesis es una alteración progresiva que resulta en CE, cuya frecuencia y severidad tienden a incrementar con el tiempo.

El hallazgo histopatológico más frecuente en los pacientes con ELTM, subsecuente a esas primeras convulsiones, es la atrofia hemisférica ipsilateral al foco epiléptico asociada a muerte neuronal y gliosis en el hipocampo o esclerosis hipocampal (figura 3), principalmente en el giro dentado en donde además se ha reportado dispersión neuronal de las células granulosas (Thom, Martinian, Williams, Stoeber & Sisodiya, 2005; Miranda & Godoy, 2006; Escobar, 2007).

En otras regiones hipocampales, como el Cuerno de Amón 1, 3 y 4 (CA1, CA3 y CA4), además de muerte neuronal asociada a astrogliosis, se ha observado una reorganización de los circuitos neuronales de las fibras musgosas y las colaterales de Shaffer, que se ha asociado a cambios en la actividad de varios neurotransmisores, principalmente ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato, que contribuyen a la formación de circuitos reverberantes que exacerbaban la excitabilidad del hipocampo ante *inputs* provenientes de la estructura de inicio ictal (de Lanerolle & Lee, 2005).

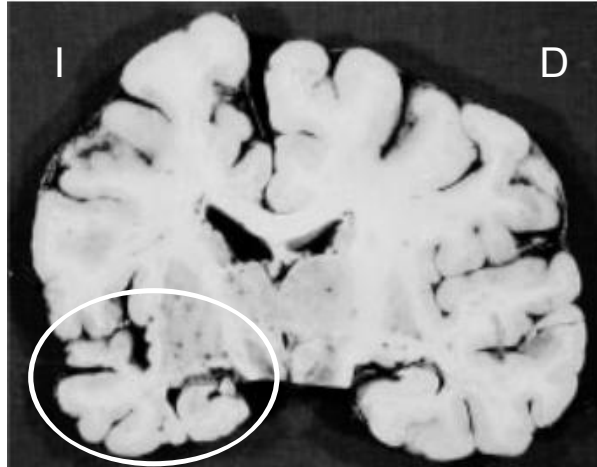


Figura 3. Corte coronal del cerebro de un paciente con ELTM. El círculo denota la atrofia del lóbulo temporal izquierdo. Modificada de Escobar, A. (2007). Epilepsia. Anomalías del desarrollo cerebral y esclerosis del asta de Amón asociadas a epileptogénesis. ¿Cuál es su relevancia? *Rev Mex Neurosci*, 8 (2), 163-9.

Estos mismos resultados se han confirmado en otras estructuras temporales estrechamente ligadas a la formación hipocampal, como la corteza entorrinal (Du et al., 1993; Sutula, Cascino, Cavazos, Parada & Ramírez, 1989) y el complejo amigdalino. En esta última estructura, se ha reportado una disminución volumétrica de hasta un 57%, asociada con muerte neuronal y gliosis, principalmente en los grupos nucleares basal y ventral (Pikänen, Tuunanen, Kälviäinen, Partanen & Salmenpera, 1998). Frecuentemente estas anomalías se presentan en combinación con la esclerosis hipocampal, fenómeno llamado patología dual, sin embargo, una pequeña proporción de pacientes con ELTM presentan alteraciones en el complejo amigdalino sin tener evidencia alguna de esclerosis hipocampal, mostrando que el complejo amigdalino juega un papel importante como iniciador de las CE.

La semiología observada en los pacientes con ELTM reafirma el carácter continuo de la epileptogénesis. Esta se caracteriza por CE estereotipadas que incluyen sensaciones de malestar epigástrico, detención de la actividad, cambios en el estado de la conciencia (confusión o desorientación), mirada perdida y sensaciones de temor con manifestaciones autonómicas (piloerección, palidez de la piel y midriasis), así como automatismos oralimentarios, parpadeos

ipsilaterales y versión cefálica contralateral al hemisferio afectado y en algunas ocasiones SE y muerte (Volcy-Gómez, 2004; Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

Estas manifestaciones tienen un carácter progresivo y son causadas por el reclutamiento de diversas estructuras anatómicas durante la propagación de las CE (Bertram, Zhang, Mangan, Fountain & Rempe, 1998). Con esto, los automatismos motores unilaterales de la extremidad superior, los parpadeos unilaterales, las auras y las mioclonías, se deben a la propagación de la CE dentro de estructuras temporales, como el complejo amigdalino y la neocorteza temporal, así como extratemporales, como el giro del cíngulo, la ínsula, el bulbo olfatorio, los ganglios basales y el giro recto de la corteza orbitofrontal, ipsilaterales al hemisferio en donde se ubica el foco epiléptico. Por otra parte, manifestaciones como la versión cefálica, extensión tónica de las extremidades superiores y la desviación ocular y orofacial, son consecuencia de la propagación de la CE dentro de estructuras temporales y extratemporales contralaterales al hemisferio de inicio ictal (Volcy-Gómez, 2004; Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

Las crisis parciales secundariamente generalizadas, presentadas en una gran cantidad de pacientes con ELTM, no tienen un substrato anatómico focalizado, sin embargo, estudios realizados con electrodos intracraneales y SPECT, las han relacionado con un incremento de la actividad de los ganglios basales y el tálamo (Rektor, Kuba & Brázdil, 2002; Blumenfeld et al., 2009).

El deterioro cognitivo progresivo observado en pacientes con ELTM es otro marcador del proceso gradual de la epileptogénesis, principalmente en aquellas personas que padecen de esclerosis hipocampal. Estudios neuropsicológicos reportan que estos pacientes experimentan un deterioro en el aprendizaje asociativo de expresiones emocionales y la memoria visoespacial y verbal, asociado con bajo coeficiente intelectual, que se agrava con el tiempo (Cargaro et al., 2013). Estas deficiencias cognitivas se han visto directamente relacionadas con alteraciones funcionales del complejo amigdalino y la formación hipocampal, como se puede apreciar en investigaciones realizadas con pacientes a los que se

les ha realizado una hipocampoamigdalectomía selectiva, en donde estas alteraciones tienden a empeorar (Bouscein, Weniger, Mursch & Steinhoff & Irle, 2001; Cargaro et al., 2013).

Estos datos han llevado a los epileptólogos a preguntarse sobre los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la epileptogénesis en la ELTM, sin embargo, con la tecnología actualmente disponible no es posible identificar los fenómenos celulares y moleculares que se hallan detrás del desarrollo de las alteraciones epilépticas en los humanos.

Uno de los mecanismos propuestos es el fenómeno kindling, en donde agresiones repetidas al sistema nervioso derivan en una susceptibilidad permanente para presentar CE (Volcy-Gómez, 2004).

Esta hipótesis tuvo su nacimiento en los modelos experimentales de epilepsia en animales, que reproducen el cuadro clínico de las epilepsias para poder estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la epileptogénesis y así poder proponer tratamientos eficaces para atenuar o remitir la epilepsia en humanos.

2. MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA EN ANIMALES

La epilepsia ha sido y es protagonista de una extensa cantidad de investigación multidisciplinaria, debido a que en un número substancial de síndromes epilépticos la etiología aún es desconocida (Contreras, 2000; Badawy, Harvey & Macdonell, 2009a; 2009b).

Múltiples factores en combinación contribuyen a la predisposición epiléptica y es por ello que han surgido numerosos modelos experimentales en animales, en donde pueden ser reproducidos (Löscher, 1997). Los modelos experimentales de epilepsia en animales permiten al investigador controlar cada uno de los factores o variables que predisponen a la epilepsia, además de obtener un acercamiento más preciso a los mecanismos epileptogénicos, a los efectos neurobiológicos y conductuales producidos por éstos y eventualmente a los tratamientos que muestren ser efectivos para el control de las CE (Zavala-Tecuapetla & López-Meraz, 2011).

De acuerdo con Löscher (1986), los criterios de selección para un adecuado modelo experimental de epilepsia son los siguientes:

- a) El tipo de CE debe ser similar a la fenomenología clínica de las crisis que ocurren en humanos.
- b) Las CE en el modelo experimental deben estar asociadas con actividad paroxística en el EEG, con el fin de permitir la evaluación conductual y EEG del tratamiento.
- c) Los fármacos antiepilépticos convencionales pueden bloquear completa o parcialmente las CE.
- d) El modelo debe permitir estudios a largo plazo para describir la eficacia del tratamiento.

Existen al menos tres categorías aceptadas para clasificarlos, esto es, considerando la duración del protocolo para inducir las CE (agudos y crónicos), la

causa de la actividad epiléptica (por sustancias químicas, estímulos físicos, alteraciones metabólicas y mutaciones genéticas) y el tipo de actividad epiléptica inducida (parcial o generalizada; cortical o límbica; clónica o tónica, SE, etcétera) (Fisher, 1989; Löscher, 1997; Zavala-Tecuapetla & López-Meraz, 2011). En la tabla 3 se enlistan algunos de los modelos experimentales de epilepsia en animales más utilizados.

Tipo de agente	Agente epileptógeno	Tipo de actividad epiléptica generada	Duración del protocolo	Referencias
Químico	Ácido kaínico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Agudo y crónico	Lévesque & Avoli, 2013
		Estado epiléptico		
	Pilocarpina	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas		Nagao et al., 1994
		Estado epiléptico		Besio et al., 2013
	PTZ	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Agudo	Rocha et al., 1996
		Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Crónico	Da Silva et al., 1998
		Crisis de ausencia	Agudo	Snead, 1992
	Glutamato monosódico	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Agudo y crónico	López-Pérez, Ureña-Guerrero & Morales-Villagrán, 2010
	Fluroetil		Agudo	Kadiyala et al., 2014
	TeTX	Crisis parciales secundariamente generalizadas	Crónico	Sedigh-Sarvestani et al., 2014
Genético	GAERS	Crisis de ausencia	*NA	Kovács et al., 2014
	WAG/Rij			
	GEPR	Crisis parciales secundariamente generalizadas (clónicas y tónico-clónicas)		Mishra et al., 1989
	Perros epilépticos	Crisis generalizadas tónico-clónicas		Löscher et al., 1985
Físico	Hipertermia	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Agudo y crónico	Fukada et al., 2013
	Hipoxia	Crisis tónico-clónicas	Agudo	Theilhaber, et al., 2013
	Electrochoques	Crisis mioclónicas	Agudo	Wláz, Potschka & Löscher, 1998
		Crisis tónico-clónicas		
Kindling eléctrico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Crónico	Goddard, 1969	

Tabla 3. Modelos experimentales de epilepsia en animales. Modificado de Zavala-Tecuapetla, C. & López-Meraz, M.L. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. Rev de Neurobiol, 2 (4), 1-16.

Los modelos experimentales que se han centrado en mimetizar las características neuropatológicas de la ELTM, en su mayoría son inducidos mediante la administración de algún agente químico (Velíšek, 2006).

El Ácido kaínico es la neurotoxina más utilizada para generar cambios neuropatológicos relacionados con la ELTM. Su administración IP con dosis de 10-14 mg/kg inducen actividad EEG en forma de espigas aisladas, complejos espiga-onda y poliespiga-onda, que suceden después de aproximadamente 60 minutos de haber administrado la neurotoxina. Esta actividad, comúnmente se encuentra asociada a crisis parciales complejas secundariamente generalizadas que culminan con SE. Su efecto es debido a su acción agonista sobre el receptor ionotrópico glutamatérgico de kainato, cuya distribución se encuentra en mayor concentración en hipocampo, complejo amigdalino y cortezas perirrinal y entorrinal.

La administración sistemática de Pilocarpina, que es un agonista colinérgico muscarínico, vía IP induce cambios conductuales y EEG que se han comparado con los observados en pacientes humanos con ELTM. Usualmente, para reducir los efectos secundarios sobre órganos periféricos se administra un pretratamiento con algún antagonista de los receptores colinérgicos de muscarina que no cruce la barrera hematoencefálica, principalmente el Cloruro de Litio. Las alteraciones inducidas por la Pilocarpina incluyen descargas paroxísticas que comienzan en el hipocampo y se propagan hacia la corteza, comenzando con crisis clónicas que secundariamente se generalizan y culminan en SE.

Por otro lado, la administración tópica de ciertos químicos en estructuras del LTM es usada para crear focos epilépticos agudos o crónicos.

La TeTX es una neurotoxina secretada por la bacteria *Clostridium tetani*, que al ser administrada sobre el tejido nervioso es capturada por las terminaciones nerviosas interfiere con la liberación vesicular sináptica. Se aplica principalmente en el hipocampo y sus manifestaciones comienzan con crisis parciales recurrentes

que con el tiempo evolucionan a crisis parciales complejas secundariamente generalizadas.

Asimismo, la aplicación tópica de algunos metales como Cobalto, Zinc, Antimonio, Hierro y Crema de Alúmina, y de algunos antibióticos como penicilina y cefalosporina, también ha sido utilizada como modelo de ELTM, aplicándolos en estructuras mesiales del lóbulo temporal, usualmente en el hipocampo.

Las limitaciones que han tenido los modelos de ELTM inducidos por agentes químicos son muy variadas. Entre las más usuales encontramos que la zona cerebral dañada en muchas ocasiones es mayor al sitio de aplicación, lo que hace más complicado estudiar la relación entre el daño neuronal y el desarrollo de las crisis convulsivas (Löscher, 1997). Sin embargo, aunque la administración del agente químico convulsivo provoque el desarrollo de crisis convulsivas y en muchos casos crisis espontáneas, una vez que se administra no es posible detener la cascada de eventos neurobiológicos que se desencadena, por lo que no es posible saber cuánta estimulación es necesaria para poder generar las crisis.

Por estas razones es que se han desarrollado alternativas para el estudio de los mecanismos epileptogénicos de la ELTM, que son más puntuales en el desarrollo espacial y temporal de las alteraciones neuropatológicas subsecuentes a una agresión cerebral.

Las crisis generadas por estimulación eléctrica son la alternativa más viable frente a las limitaciones de los modelos experimentales inducidos por agentes químicos, ya que el agente epileptogénico actúa únicamente durante su aplicación (Zavala-Tecuapeta & López-Meraz, 2011).

El kindling eléctrico es el modelo experimental de ELTM más utilizado, ya que permite a los investigadores registrar y manipular la activación focal precisa de los sitios del cerebro que se estimulan, además del desarrollo de los patrones

de propagación y generalización de los periodos ictal, interictal y postictal (Fernández-Guardiola, Cervantes, de Gortari & Fernández-Mas, 1996).

Consiste en estimulaciones eléctricas repetidas y periódicas a estructuras del sistema límbico, generalmente amígdala e hipocampo, que progresivamente inducen al desarrollo de crisis convulsivas (Goddard, 1967; Racine, 1972a; 1972b).

En el desarrollo de este capítulo se describirán las características que hacen de este modelo experimental de epilepsia la mejor opción para estudiar los mecanismos que conllevan al desarrollo de la ELTM.

2.1. EL KINDLING ELÉCTRICO DE AMÍGDALA COMO MODELO EXPERIMENTAL DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

En 1958, Delgado & Sevillano reportaron que la estimulación eléctrica repetida del hipocampo anterior en gatos indujo cambios EEG y conductuales parecidos a los de la epilepsia, que aumentaron en duración y severidad conforme avanzaron los días de estimulación y culminaron con crisis convulsivas.

Años después, a estos cambios progresivos que resultan de la estimulación eléctrica repetida del cerebro se les nombró «efecto kindling» y al método para inducirlo «kindling eléctrico» (Goddard, 1967; Goddard, McIntyre & Leech, 1969; Fernández-Guardiola, 1989)

Muchas estructuras cerebrales han sido utilizadas como *target* del kindling eléctrico, entre ellas el globo pálido, la corteza piriforme, el bulbo olfatorio, la neocorteza anterior, las cortezas entorrinal y piriforme, el putamen, el hipocampo, el complejo amigdalino y las áreas septal, olfatoria y preóptica (Goddard et al., 1969).

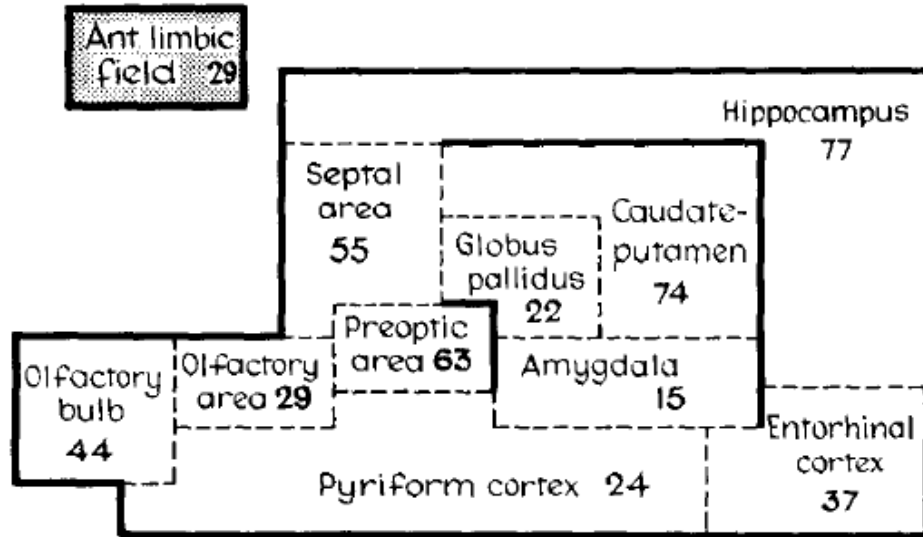


Figura 4. Diagrama de algunas estructuras cerebrales que responden al kindling eléctrico y el promedio de las estimuciones necesarias para evocar una convulsión en ratas. Tomado de Goddard, G.V., McIntyre, D.C. & Leech, C.K. (1969). A permanent change function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25, 295-330.

Como puede apreciarse en la figura 4, la AM es la estructura cerebral más sensible al kindling eléctrico. Debido a ello y a que la fenomenología conductual de las convulsiones se asemeja a la progresión de las crisis parciales complejas secundariamente generalizadas observadas en humanos, el KEA ha sido el modelo más utilizado para investigar los mecanismos de la epileptogénesis y los efectos de los tratamientos antiepilépticos sobre ellos (Löscher et al., 1986; Löscher, 2006).

2.1.1. PROGRESIÓN, GENERALIZACIÓN FILOGENÉTICA Y CURSO TEMPORAL

Goddard y colaboradores (1969), describieron extensamente la progresión conductual y EEG de la epileptogénesis en ratas y en algunos gatos y monos *Rhesus*. Para ello, los animales fueron implantados estereotáxicamente en la AM y estimulados diariamente con una corriente eléctrica de pulsos bifásicos (duración del pulso 1 ms, frecuencia de 62.5 Hz, duración del tren 1 s, intensidad de 75 μ A). En el caso de las ratas, después del primer día de estimulación no se observó ninguna respuesta conductual o EEG. A los siete días de estimulación, mostraron una serie de respuestas conductuales que incluyeron un detenimiento súbito de la

conducta (*arrest*), cierre del párpado ipsilateral y movimientos masticatorios, acompañados de una actividad EEG rítmica en forma de espigas que nombraron postdescarga. Dos semanas después, se observaron convulsiones clónicas bilaterales que comenzaron 15 segundos después del estímulo y continuaron por 7 segundos. Estas convulsiones incluyeron levantamiento de los miembros anteriores y cola, pérdida de la postura, contracciones faciales y mioclonías bilaterales de los miembros anteriores. Paralelamente, en el EEG se observaron espigas epileptiformes aisladas alternadas con actividad en ráfaga (*burst*) que perduraron por 1 ó 2 minutos después del cese de la respuesta conductual (figura 5).

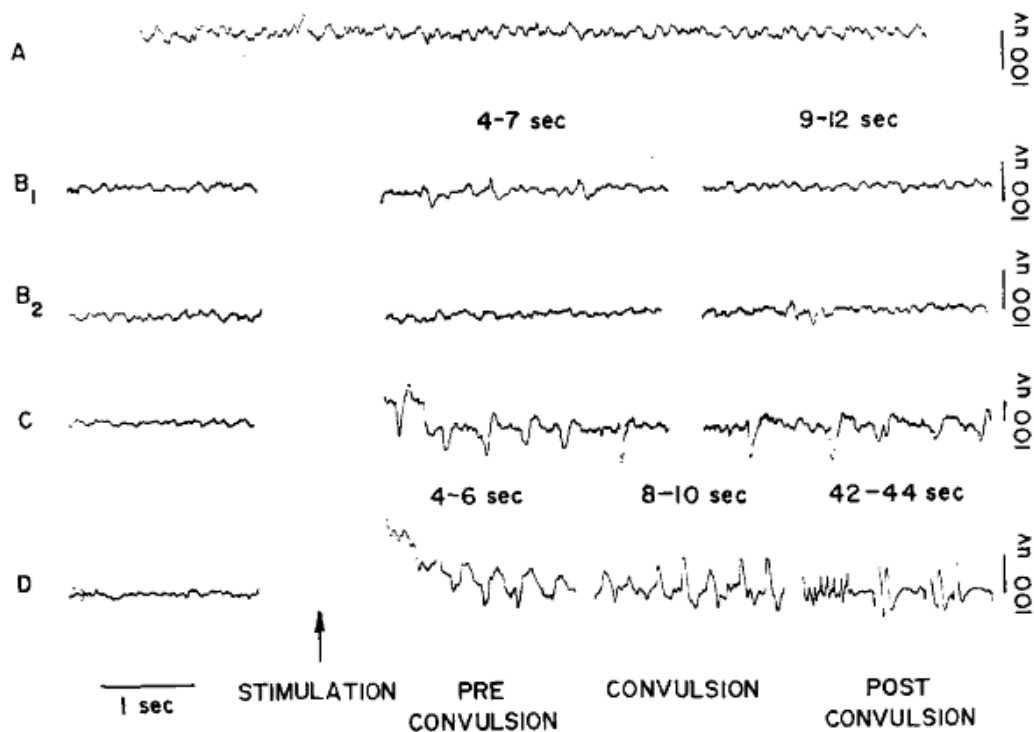


Figura 5. Registros EEG representativos de la actividad amigdalina de rata. A. Antes de la primera estimulación. B1 y B2. Registros antes y después del KEA, días antes de la ocurrencia de la primera postdescarga. C. Registros antes y después del KEA con postdescarga, días antes de la ocurrencia de mioclonías. D. Registros antes del KEA, después del KEA con postdescarga antes y durante las mioclonías y durante la ocurrencia de espigas espontáneas que aparecieron 20 segundos después del cese de las mioclonías. Tomado de Goddard, G.V., McIntyre, D.C. & Leech, C.K. (1969). A permanent change function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25, 295-330.

Años más tarde, Racine (1972b) categorizó en 5 estadios las características conductuales y EEG que acompañan a la epileptogénesis inducida por el KEA en ratas y ratones. En el caso de los gatos, Wada & Sato (1974) describieron la misma progresión conductual y EEG, aunque con componentes más complejos, que clasificaron en 6 estadios. Más adelante se describirán estas escalas de severidad conductual de las crisis.

Estos ejemplos documentan el carácter progresivo de la epileptogénesis inducida por el KEA sobre la conducta y la actividad EEG, además de su generalización filogenética.

De esta manera, el efecto kindling es un proceso que puede ser evocado en múltiples especies de la escala filogenética. Considerando esto, el KEA se ha efectuado en ranas (Ono, Baba, Mori & Sato, 1980), reptiles (Rial & Gonzalez, 1978), ratones (Jeffrey et al., 2014), ratas (Goddard et al., 1969), conejos (Tsuchiya & Koqure, 2012), perros (Thompson & Galosy, 1983), monos Rhesus (Wada, Mizoguchi & Osawa, 1978), babuinos (Wada & Osawa, 1976) y gatos (Wada & Sato, 1974).

Las investigaciones efectuadas sobre el KEA en diferentes especies indican la existencia de una susceptibilidad interespecífica que depende del desarrollo filogenético, evidenciando que entre mayor sea el desarrollo filogenético de la especie, mayor será la resistencia para presentar el efecto kindling, además de que la fenomenología asociada será cada vez más amplia (Wada, 2001).

El curso temporal de la epileptogénesis inducida por el KEA aporta evidencia de la dependencia filogenética del efecto kindling. En tanto que 14 estimulaciones son necesarias para que las ratas exhiban crisis convulsivas generalizadas, 25 son necesarias para los gatos, 72 para los babuinos y 196 para los monos Rhesus (Wada, 1978). Esto sugiere que la latencia para establecer el efecto kindling incrementa de horas (ranas) a meses (monos Rhesus) en la medida en la que se asciende en la escala filogenética.

Una vez que se ha desarrollado el efecto kindling, las alteraciones inducidas por el KEA se establecen como permanentes, es decir, el KEA induce la activación de múltiples procesos neurobiológicos que sensibilizan al sistema nervioso para presentar crisis. Esta característica le da al modelo la ventaja de poder estudiar los efectos postictales e interictales de las CE, es decir, el KEA brinda la posibilidad de estudiar los efectos neurobiológicos y conductuales de las CE a corto y largo plazo (Adamec, 1990).

2.1.2. ALTERACIONES PERMANENTES

La importancia del KEA como un modelo de epileptogénesis de ELTM radica en la multiplicidad de variables que pueden ser estudiadas a partir del desarrollo progresivo de un foco epiléptico (Goddard, 1983).

Cada una de las alteraciones que induce ha sido objeto de estudio, ya sea para investigar los mecanismos que subyacen a su desarrollo o bien para probar estrategias terapéuticas que puedan ser efectivas en contra de su progresión.

2.1.2.1. ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

Goddard y colaboradores (1969), reportaron que durante el proceso de epileptogénesis ocurren alteraciones EEG que se encuentran asociadas con el aumento en la severidad y duración de las crisis.

Racine (1972a; 1972b) describió que estas alteraciones consisten en un aumento en la duración, amplitud y frecuencia de la postdescarga amigdalina, así como en la reducción del umbral de estimulación para evocar una postdescarga.

Comúnmente es aceptado que la postdescarga tiene un comienzo brusco con actividad de alta frecuencia y baja amplitud, desarrollando progresivamente actividad *burst* clónica y finalizando con un silencio postictal que aparece de forma abrupta, denominado DCP (Bertram, 2007). Sin embargo, durante la instalación de la epileptogénesis, la postdescarga evoluciona a través de varios cambios sutiles en su morfología.

Fernández-Mas y colaboradores (1992), detallaron los cambios en la postdescarga a lo largo de la epileptogénesis en gatos. Como se muestra en la figura 6, conforme el efecto kindling se va estableciendo, la postdescarga puede ser dividida en 4 componentes.

El primero sucede inmediatamente después de la estimulación y consiste en actividad paroxística de baja frecuencia de 3-4 Hz en forma de espigas, que dura de 3 a 7 segundos. Justo al término de este componente se puede apreciar una ligera depresión del EEG.

El segundo componente emerge de la ligera depresión del componente anterior con una morfología fusiforme de 4-6 Hz que dura en promedio 4-9 segundos.

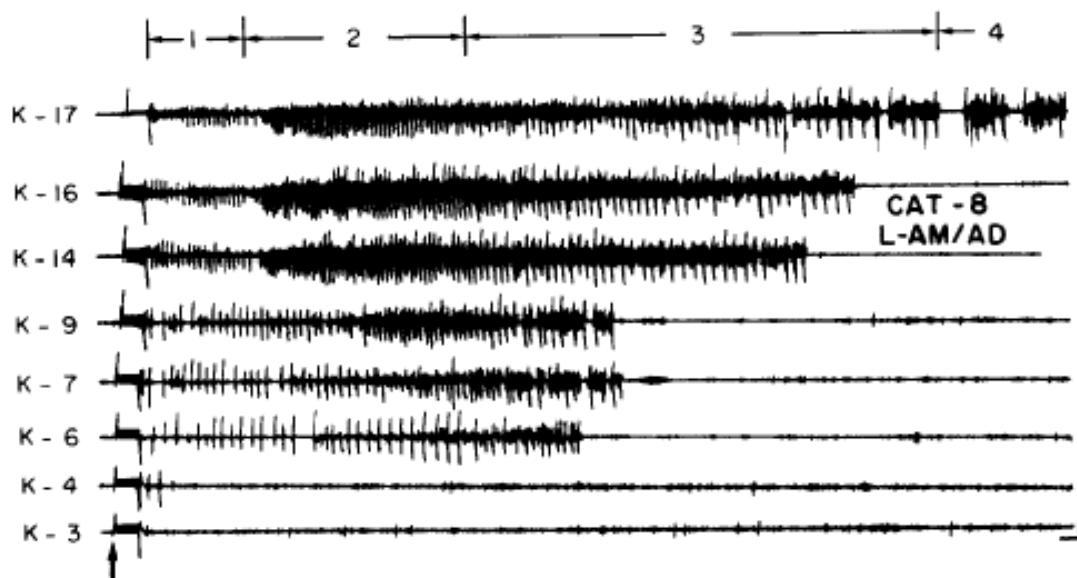


Figura 6. Evolución de la postdescarga amigdalina durante el KEA. Calibración de 1 segundo y 200mV. Tomado de Fernández-Mas, R., Martínez, A., Gutiérrez, R. & Fernández-Guardiola, A. (1992). EEG frequency and time domain mapping study of the cortical projections of temporal lobe amygdala afterdischarge during kindling in the cat. *Epilepsy Res*, 13, 23-34.

El tercer componente es de gran importancia, ya que es responsable del incremento de la postdescarga a lo largo del KEA. Comienza con actividad en forma de espigas de gran amplitud con una frecuencia de 4-6 Hz. Este componente se divide en dos subcomponentes. El primero, denominado «de instalación», se encuentra seguido del término de la actividad fusiforme del

segundo componente y consiste en espigas de alta amplitud con una frecuencia mayor a 6 Hz. El segundo subcomponente, se presenta en forma de espigas de alta frecuencia y baja amplitud. Usualmente el componente 3 finaliza con DPC.

Finalmente, durante el cuarto componente se observan *burst* de poliespigas breves y repetitivas de alto voltaje que emergen después de 1-3 segundos de haber finalizado el componente anterior. Este componente se encuentra asociado con los elementos motores tónico-clónicos de los estadios IV y V de la escala de severidad en gatos.

Usualmente, la duración y frecuencia de los componentes de la postdescarga incrementan durante el KEA, sin embargo, es el tercer componente el que define este aumento y es por ello que se asume que es el que mejor refleja el desarrollo de la epileptogénesis.

Wada & Sato (1974) y Racine (1975), observaron que durante la instalación de la epileptogénesis, la postdescarga presenta un patrón de propagación hacia la amígdala contralateral, preferencialmente a través de la *substantia nigra*, el putamen, el globo pálido, la formación reticular mesencefálica, el núcleo dorsomedial del tálamo y las cortezas frontoparietales. Posteriormente, Fernández-Mas y colaboradores (1992), utilizando mapas de la actividad cortical en el dominio de la frecuencia, describieron que la actividad epileptiforme en la corteza cerebral comienza en áreas prefrontales y después se propaga a zonas frontales y parietales. Estos resultados muestran que la red neuronal que contribuye a la progresión de las crisis focales a crisis generalizadas se distribuye a través de circuitos subcorticales y corticales (Wada, 2001).

Durante el periodo interictal se ha reportado que el KEA induce alteraciones de carácter permanente. Racine (1972b), Wada & Sato (1974) y Wada (2001) reportaron que durante la epileptogénesis emergen espigas, llamadas descargas interictales, cuya generación espacial varía interespecíficamente y no parecen depender de la progresión en la severidad de las crisis ni con el número de estimulaciones. Independientemente del sitio en donde se generen, su patrón de

propagación ipsilateral al estímulo abarca, en este orden, hipocampo, corteza piriforme, corteza orbital, cíngulo y cortezas frontocentrales. Extrañamente, sólo se ha reportado su generalización en los babuinos *Papio Papio*, sin embargo, cuando esto sucede se disminuyen el número de descargas interictales en el hemisferio ipsilateral de forma permanente.

El incremento progresivo inicial de estas descargas refleja la inestabilidad cerebral inicial, resultado de la activación intrínseca de mecanismos antagonistas a las crisis. Posteriormente, la reducción y mantenimiento de las descargas interictales ipsilaterales ilustra un nuevo nivel de estabilidad cerebral secundaria al colapso de los mecanismos inhibitorios de las crisis (Wada, 2001).

El análisis de la frecuencia y duración de la postdescarga es una aproximación espacio-temporal bastante limitada, debido a que las variaciones en la frecuencia a través del tiempo no pueden ser evaluadas mediante la inspección visual del EEG. En este sentido, el espectro de potencia es un análisis que permite cuantificar los cambios progresivos del EEG en diferentes bandas de frecuencia en el dominio del tiempo (Marosi, 2008).

Investigaciones en las que se utilizó el análisis del espectro de potencia, muestran un aumento en las bandas de frecuencia delta (1-3 Hz) y theta (4-8 Hz) de la postdescarga de la amígdala ipsilateral e inmediatamente después de haber terminado ocurre un aumento en las mismas bandas de frecuencia en la amígdala contralateral y una disminución en la ipsilateral. Durante las crisis generalizadas de mayor severidad se observa un aumento bilateral en la actividad beta (13-20 Hz) y gamma (21-40 Hz). Este aumento en la potencia se observa constante a lo largo de la instalación de la epileptogénesis, sin embargo, una vez que se desarrollan las crisis convulsivas de mayor severidad, la potencia espectral de la amígdala contralateral deja de aumentar y se mantiene por tiempo ilimitado (Adamec et al., 1981; Musto, Samii & Hayes, 2009; Tsuchiya & Kogure, 2011).

Por otra parte, durante la instalación de la epileptogénesis, se observan disminuidas las frecuencias de 1-3 Hz y aumentan las de 4-6 Hz en el periodo interictal de forma permanente (McIntyre & Chew, 1986).

2.1.2.2. CONDUCTUALES

Durante el desarrollo del KEA emergen de forma progresiva una variedad de componentes motores que culminan con crisis convulsivas generalizadas, similar a como sucede en pacientes con ELTM (Goddard et al., 1969; Goddard, 1983; Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

En 1972(b), Racine categorizó la evolución motora del KEA en ratas y ratones, dividiéndolas en 5 estadios: 1) movimientos faciales y orales; 2) cabeceos (*head nodding*); 3) mioclonías de los miembros anteriores; 4) posición de canguro (*rearing*); y 5) posición de canguro y pérdida de la postura.

En el caso de los gatos y primates, Wada & Sato (1974) y Wada, Mizoguchi & Osawa (1978), describieron las características conductuales y EEG que acompañan a la instalación del efecto kindling. Implantando electrodos bipolares en la amígdala y estimulando monofásicamente con los mismos parámetros que Goddard y colaboradores (1969), reportaron la misma progresión conductual y EEG que Racine (1972b), aunque con componentes más complejos, que clasificaron en 6 estadios: 1) movimientos faciales unilaterales ipsilaterales al sitio de estimulación, acompañados de *arrest*, dilatación pupilar y maullidos; 2) movimientos faciales bilaterales y contracción del cuello; 3) cabeceos repetitivos, masticaciones y manifestaciones autonómicas como salivación y dilatación pupilar; 4) giro de la cabeza, extensión tónica de los miembros anteriores y marcha en círculos del lado contralateral a la estimulación; 5) mioclonías generalizadas, con saltos y en ocasiones micción; y 6) pérdida de la postura y crisis convulsiva generalizada, seguida de DCP.

Este desarrollo progresivo del efecto kindling provee la ventaja de poder modelar tratamientos diferenciados en cuanto al tipo de crisis que se requiere investigar, ya sean crisis parciales simples y crisis parciales complejas en los

estadios iniciales y/o crisis parciales secundariamente generalizadas en los estadios finales (Löscher, Jäckel & Czuczwar, 1986).

Una vez que los animales desarrollan las crisis de mayor severidad, se dice que han alcanzado el estado *full-kindling*, en donde se pueden inducir crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas de forma permanente (Wada & Sato, 1974), aún destruyéndose el foco de inicio ictal (Goddard et al., 1969).

Asumiendo que la epileptogénesis modifica de forma permanente circuitos neuronales que son importantes para la funcionalidad psicológica, se puede asumir que el KEA conlleva alteraciones interictales permanentes en la conducta, aprendizaje, memoria y emoción, por esta razón, se ha propuesto al KEA como un modelo apropiado para investigar los cambios conductuales interictales asociados a la epilepsia (Ehlers & Koob, 1985; Adamec, 1990; Hannesson & Corcoran, 2000; Kalynchuk, 2000; Adamec, 2000).

Varios reportes indican que el KEA tiene efectos interictales ansiogénicos, así como déficits en la memoria de trabajo y espacial, cuyo grado se asocia al desarrollo de crisis convulsivas generalizadas y al número de estimulaciones (Weingarten & White, 1978; Adamec, 1990; Adamec, 2000; Kalynchuk, 2000; Hannesson & Corcoran, 2000).

En este sentido, se ha demostrado que durante el kindling parcial (inducción de la postdescarga sin manifestar crisis convulsivas generalizadas), aumentan las conductas defensivas ante estímulos aversivos, como la orina de algún depredador, además de que disminuye la exploración en los brazos abiertos de la prueba de laberinto elevado en cruz. Durante el kindling a corto plazo o *full-kindling*, los animales muestran efectos ansiogénicos más acentuados. En monos ardilla, se ha observado un incremento en conductas defensivas y de retirada; en gatos, se ha visto una disminución en el umbral eléctrico para inducir gruñidos defensivos; y en ratas, se ha reportado una disminución mayor a la vista en el kindling parcial en la exploración en los brazos abiertos de la prueba de laberinto

elevado en cruz, así como un incremento de la inmovilidad en la prueba de interacción social (Hannesson & Corcoran, 2000).

Por otro lado, utilizando la prueba del laberinto de brazos radiales y el laberinto acuático de Morris, pruebas conductuales utilizadas para evaluar memoria espacial y de trabajo, se ha demostrado que el KEA parcial y a corto plazo induce efectos negativos sobre el desempeño de los animales en las pruebas, demostrando que la epileptogénesis tiene efectos negativos sobre la memoria (Hannesson & Corcoran, 2000).

En el kindling a largo plazo u *over-kindling* (inducción de más de 50 crisis convulsivas generalizadas), se han reportado las mismas alteraciones sobre la ansiedad y la memoria, pero en mayor grado.

Por otra parte se ha encontrado que el KEA induce efectos sobre la saciedad. El desarrollo del *full-kindling* suprime el hambre (White & Fisher, 1969; White, 1973), mientras que durante el *over-kindling* se ha encontrado un aumento de peso que se asocia con un incremento en el consumo de alimento (Brandt, Eber & Löscher, 2003). Se ha hipotetizado que este efecto es debido a las eferencias amigdalinas por medio de la *estria terminalis* hacia el núcleo ventromedial del hipotálamo, sin embargo, aún no existen investigaciones que indiquen un mecanismo específico (White & Fisher, 1969).

Goddard (1964) intentó explicar estas alteraciones argumentando que la AM está encargada de suprimir el comportamiento enfocado a una motivación, teniendo una influencia inhibitoria sobre conductas que son primordiales para la supervivencia, sin embargo, no existían referencias empíricas que sustentaran su explicación.

Actualmente, debido al conocimiento de las conexiones intra y extralímbicas del complejo nuclear amigdalino (Gloor, 1975; Castro-Valle, de Sousa, Tavares & Coelho, 2002), estas alteraciones se explican a partir de la participación de la amígdala dentro de un circuito cerebral asociado a procesos mnemónicos y de

aprendizaje relacionados con el significado emocional de los estímulos, así como a conductas sociales y respuestas automáticas ante estímulos novedosos y aversivos (Tottenham, 2012; Orsini & Maren, 2012). No obstante, aún sigue siendo un misterio el engranaje fisiológico y molecular que da lugar a las alteraciones interictales de estas conductas (Kalynchuk, 2000; Hannesson & Corcoran, 2000; Adamec, 2000).

2.1.2.3. NEUROQUÍMICAS

Varias investigaciones han indicado que el efecto kindling es el resultado del aumento de neurotransmisión excitatoria y el colapso de la inhibitoria (McIntyre & Racine, 1985; Morimoto et al., 2004).

Una forma de aumentar la actividad epileptiforme es promoviendo el incremento de los sistemas de neurotransmisión excitatorios. En 1983, Goddard reportó que hasta ese momento, el KEA parecía no afectar los niveles extracelulares de glutamato, principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central, sin embargo, no descartó que la metodología y tecnología utilizadas en su época pudiera tener algún efecto sobre estos resultados.

Posteriormente, utilizando técnicas más avanzadas como espectrofluorimetría (Leach, Marden, Miller, O'Donnell & Weston, 1985), microdiálisis (Peterson, Collins & Bradford, 1983), HPLC (Shin, Anisman, Merali & McIntyre, 2004) y Western Blot (Matveeva, Davis, Whiteheart, Vanaman, Gerhardt & Slevin 2012), han indicado que después del *full-kindling* ocurre un aumento en los niveles extracelulares de glutamato, así como de su precursor glutamina (Leach, Marden, Miller, O'Donnell & Weston, 1985), en el hipocampo, la AM, la corteza cerebral y en el líquido cefalorraquídeo. Aunado a esto, se ha reportado un aumento en la densidad de sus receptores, así como alteraciones a nivel de sus subunidades, principalmente en los ionotrópicos NMDA y AMPA (Morimoto, 1989; Sato, Racine & McIntyre, 1990; Morimoto et al., 2004).

En conjunto, estos hallazgos han dado lugar a la Hipótesis de la Neurona Epiléptica, que explica el efecto kindling por medio del aumento de la eficacia sináptica de las vías de neurotransmisión excitatorias (McIntyre & Racine, 1985).

Otra forma de incrementar la actividad epileptiforme es disminuyendo la inhibición neuronal, lo que ha dado lugar a la Hipótesis de la Desinhibición (McIntyre & Racine, 1986). Existen al menos dos sistemas de neurotransmisión inhibitoria implicados en la modulación de la actividad epiléptica y que son afectados por el KEA: el GABAérgico y el catecolaminérgico (Sato, Racine & McIntyre, 1990)

En la progresión del KEA ocurren cambios transitorios en cuanto a la concentración extracelular del neurotransmisor GABA, aumentando durante los primeros estadios del KEA (I y II en ratas) y disminuyendo su concentración conforme evolucionan las crisis (Morimoto, 1989; Shin et al., 2004; Morimoto et al., 2004). Asimismo, el kindling induce una disminución progresiva de neuronas GABAérgicas y de los receptores ionotrópicos GABA_A (Goddard, 1983; Morimoto, 1989), así como cambios en sus subunidades (Morimoto et al., 2004), principalmente en estructuras cerebrales que contribuyen a la propagación de las crisis, como la corteza perirrinal y el giro dentado hipocampal (Meguro, Gavrilovici & Poulter, 2004; Gavrilovici, D'Alfonso, Dann & Poulter, 2006).

Después de completarse el *full-kindling* se han reportado niveles bajos en la concentración extracelular del neurotransmisor catecolaminérgico noradrenalina, también en estructuras que participan en la propagación de las crisis, como la AM y la corteza piriforme (McIntyre & Racine, 1986; Shin et al., 2004), así como una reducción en la densidad de los receptores β y α_2 (McIntyre & Racine, 1986; Schmutz, 1987; Sato, Racine & McIntyre, 1990). Por otro lado, los resultados en cuanto a los niveles extracelulares de dopamina y la densidad de sus receptores aún no es clara (McIntyre & Racine, 1986; Schmutz, 1987; Shin et al., 2004), sin embargo, existen reportes que indican que durante la epileptogénesis se incrementa la sensibilidad de los receptores D2 ante fármacos agonistas

(Csernasky, Mellentin, Beauclair & Lombrozo, 1988). Estos cambios funcionales en el sistema monoaminérgico podrían ser parte de un mecanismo compensatorio que intenta limitar la propagación de la actividad epileptiforme.

Por otro lado, se han observado cambios en otros sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico (Goddard, 1983; Kalynchuk, Pinel & Meaney, 2006), el colinérgico (Schmutz, 1987), el de la hormona liberadora de tirotrina (Sato, Racine & McIntyre, 1990; Morimoto et al., 2004) y el opioide (Vindrola, Briones, Asai & Fernández-Guardiola, 1981; Talavera, Omaña-Zapata, Asai, Condés-Lara, 1989), que parecen ser parte del mismo mecanismo compensatorio que intenta modular la creciente excitabilidad neuronal, como lo evidencia la supresión ictal y conductual durante la DCP derivada del aumento en la actividad del SOE (Caldecott-Hazard & Engel, 1987; Paredes, Manero, Haller, Alvarado & Agmo, 1992; Fisher & Engel, 2010).

2.1.2.4. NEUROMORFOLÓGICAS

Derivado de las alteraciones en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria ocurre una reorganización de los circuitos neuronales, que incluye sinaptogénesis, neurogénesis, astrogliosis y muerte neuronal (Pitkänen & Sutula, 2002).

En el 2004, en una revisión sobre el estado del arte del kindling realizada por Morimoto y colaboradores, se describieron estos cambios plásticos abordando principalmente los ocurridos en el hipocampo, que es una estructura involucrada principalmente en la propagación ictal.

Durante el desarrollo de la epileptogénesis, progresivamente se produce un incremento en el número de células granuladas del giro dentado y un incremento en la densidad y tamaño de sus espinas dendríticas, así como proliferación de las fibras musgosas del hipocampo (figura 7). Estos axones colaterales sin mielina que surgen de las células granuladas del giro dentado y proyectan hacia las células piramidales del área CA3, son fibras excitatorias glutamatérgicas. Aunado a esto, se ha descrito que después del KEA ocurre un aumento en la densidad de las fibras musgosas, además de sinaptogénesis con las interneuronas polimórficas

inhibitorias del *hilus*, las células piramidales y de canasta (*basket cells*) de las áreas CA1, CA3 y *subiculum*, además de con las células granuladas del giro dentado, asociado a un aumento en la respuesta tipo *burst* de estas células. Estos mismos resultados se han podido obtener de otras estructuras que participan como propagadoras de las crisis, como las cortezas piriforme y peririnal, la AM y la neocorteza.

Estos datos sugieren que la epileptogénesis induce la formación de circuitos reverberantes excitatorios que exacerban la actividad neuronal ante los eventos ictales.

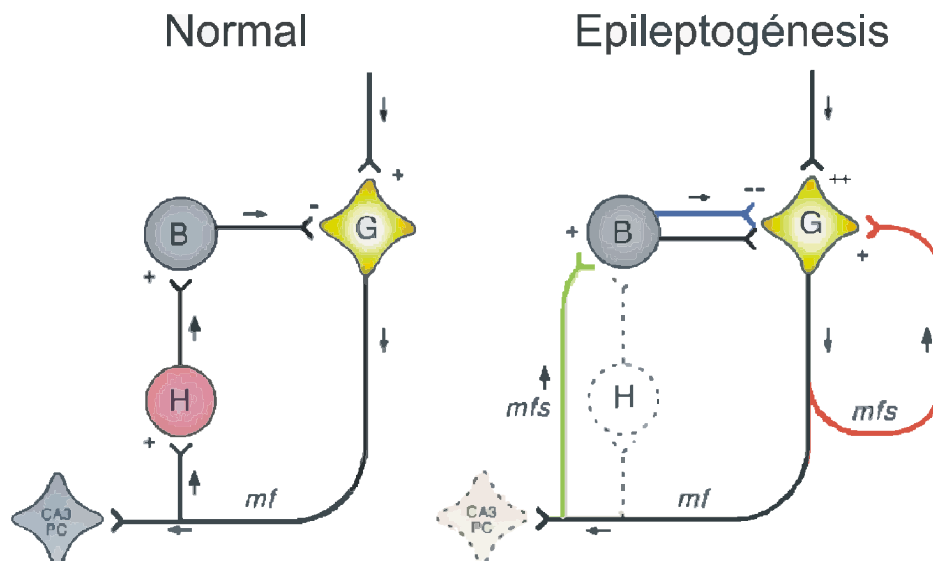


Figura 7. Reorganización sináptica inhibitoria y excitatoria en el giro dentado del hipocampo durante la epileptogénesis. G, célula granulada del giro dentado. B, célula de canasta (*basket cell*). H, célula del hilus del giro dentado. PC, célula piramidal del área CA3. mfs, proliferación de fibras musgosas. Las líneas de colores (verde, rojo y azul) representan a las nuevas conexiones de las fibras musgosas. Los signos de + y - simbolizan sinapsis excitatorias e inhibitorias respectivamente. Modificado de Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 73, 1-60.

Por otra parte, además de neurogénesis y sinaptogénesis, se ha reportado una marcada astrogliosis. Principalmente, la astrogliosis se ha asociado con varios procesos neuronales, como el mantenimiento de las funciones sinápticas, almacenando temporalmente concentraciones de iones, retirando los neurotransmisores liberados, suministrando sustratos metabólicos a las neuronas y siendo el sostén de la barrera hematoencefálica, además de participando en el

crecimiento y proliferación neuronal y axonal (Ramachandran, 2002). Durante el KEA se ha observado un incremento en la densidad astrocítica, aunado a un aumento en su volumen celular del 37% en el hipocampo. Esta hipertrofia astrocítica se ha asociado con la reorganización neuronal excitatoria, actuando como facilitador en la consolidación de los circuitos neuronales emergentes por medio de factores neurotróficos y de dirección axonal.

En general, no se ha encontrado evidencia de que el *full-kindling* produzca pérdida neuronal (Morimoto et al., 2004), sin embargo, durante el *over-kindling* se ha reportado una disminución del 40% en la densidad de las células inhibitorias polimórficas del *hilus* del giro dentado, que incrementa con el número de estimulaciones (Cavazos y Sutula, 1990; Cavazos, Das & Sutula, 1994). Los autores concluyen que esta pérdida neuronal es debida a la reorganización de las fibras musgosas que sobreactivan a los receptores NMDA de estas células y que conlleva a excitotoxicidad por exceso de Calcio. No obstante, otras investigaciones han argumentado que la disminución en la densidad neuronal es debida al aumento en el volumen del *hilus* y no a neurodegeneración o muerte neuronal, como lo demostró Brandt, Ebert & Löscher (2004) midiendo la neurodegeneración, densidad neuronal y el número total de las células polimórficas del *hilus* y el volumen total del *hilus*. Estos resultados indican que independientemente del número de estimulaciones, el KEA no produce muerte neuronal, implicando al menos en este aspecto, que el KEA no es análogo a la ETLM.

2.1.3. CRISIS ESPONTÁNEAS

Al término del *full-kindling* no se inducen crisis espontáneas, sin embargo, si se siguen induciendo crisis convulsivas generalizadas más allá del *full-kindling*, se dará paso al desarrollo de crisis espontáneas de carácter recurrente e impredecible (figura 8).

Sayin, Osting, Hagen, Rutecki & Sutula (2003) demostraron que se necesitan entre 90 y 100 crisis convulsivas generalizadas para poder desarrollar crisis espontáneas en ratas, sin embargo, en gatos y en babuinos *Papio papio*

estos eventos ictales espontáneos tardan hasta 14 meses en desarrollarse (Wada, 2001).

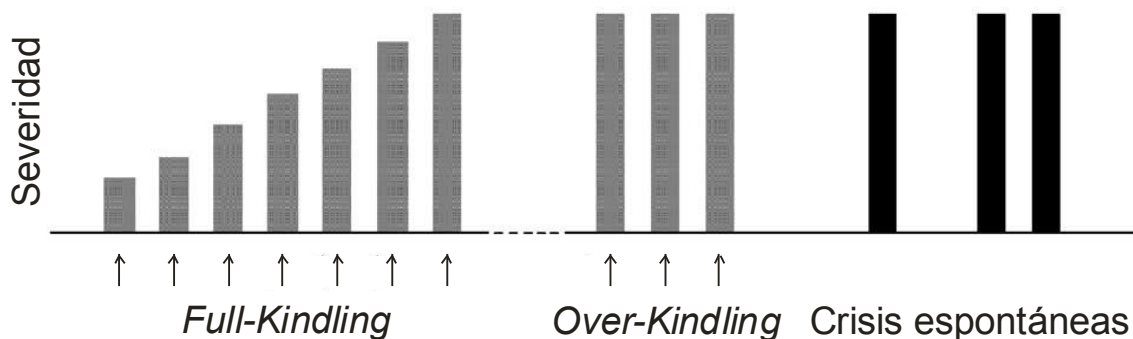


Figura 8. Proceso de epileptogénesis durante el *full-kindling*, el *over-kindling* y la aparición de crisis espontáneas. Nótese el aumento progresivo en la severidad de las crisis durante el *full-kindling*. Durante el *over-kindling* cada estimulación induce una crisis convulsiva muy severa. Las flechas indican las estimulaciones del KEA. Modificado de Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* 73, 1-60.

Su aparición parece tener la misma naturaleza progresiva que el KEA. Primero se presentan como crisis EEG ipsilaterales al foco epiléptico sin componentes conductuales aparentes. Conforme pasa el tiempo, estas crisis EEG aumentan en duración y frecuencia, desarrollando crisis convulsivas focales. Posteriormente, las crisis EEG se generalizan y se observan crisis convulsivas generalizadas (Brandt, Ebert & Löscher, 2004). Además, las crisis espontáneas persisten indefinidamente, acentuando su carácter permanente (Sato, Racine & McIntyre, 1990).

Actualmente no se sabe cuál es el origen anatómico de las crisis espontáneas, sin embargo, se ha reportado que no provienen de la amígdala estimulada (Schmutz, 1987; Bertram, 2007), siendo en la AM contralateral y en la corteza perirrinal bilateral en donde primero se registra esta actividad (Morimoto et al., 2004).

Se ha propuesto que la aparición de crisis espontáneas se debe a la pérdida neuronal inducida por el KEA (Coulter, McIntyre & Löscher, 2002; Morimoto et al., 2004), no obstante, se ha demostrado que no hay diferencia en el número total de neuronas entre los animales con KEA que desarrollan crisis

espontáneas y los que no las desarrollan (Brandt, Ebert & Löscher, 2004), indicando que este fenómeno no se encuentra ligado a la pérdida neuronal.

A diferencia de los modelos experimentales de SE, como la estimulación prolongada de la AM y la aplicación de ácido kaínico, en donde más del 90% de los animales desarrollan crisis espontáneas (Bertram & Cornett, 1993; Morimoto et al., 2004), con el KEA sólo el 50% desarrolla este fenómeno (Louis, Williamson & Darcey, 1987; Brandt, Ebert & Löscher, 2004), indicando que existe una predisposición genética intraespecífica para desarrollar crisis espontáneas (Bertram, 2007).

Por último, se puede concluir que utilizar el KEA para estudiar las crisis espontáneas proporciona varias ventajas.

Primero, con el KEA se puede modelar el periodo de latencia (como lo hacen diversos modelos de SE), pero de una forma más controlada, ya que el experimentador sabe exactamente en dónde empieza la epileptogénesis, permitiéndole realizar seguimientos de los cambios progresivos que se producen durante un periodo de latencia muy prolongado hasta que se desarrollen las crisis espontáneas.

Una segunda ventaja es que se pueden identificar las variables que no son esenciales para las convulsiones espontáneas.

2.1.4. KINDLING Y FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

La farmacorresistencia es un fenómeno muy común en los pacientes con ELTM (Kwan & Brodie, 2000). Esta afirmación ha llevado a examinar la presencia de esta condición en los modelos experimentales de ELTM.

Una de las primeras investigaciones que propuso al KEA para estudiar los mecanismos celulares y moleculares de la farmacorresistencia fue la de Löscher, Jäckel & Czuczwar en 1986. Utilizando FAE de primera (Fenitoína, Primidona, Fenobarbital y Carbamazepina) y segunda elección (Ácido valproico, Clonazepam y Diazepam), investigaron los efectos de estos fármacos sobre las crisis parciales

complejas (estadios conductuales I al III) y las crisis parciales secundariamente generalizadas (estadios conductuales IV y V) inducidas por el KEA en ratas.

Sus resultados indicaron que los FAE de primera y segunda elección, con excepción de las benzodiazepinas, son parcialmente efectivos contra las crisis parciales complejas sólo en dosis muy altas, logrando disminuir la duración de las crisis y la postdescarga amigdalina, siendo los más efectivos el Fenobarbital y la Carbamazepina. Sin embargo, el empleo de dosis altas de FAE produjo varios efectos adversos, como sedación, ataxia, pérdida de reflejos, hipotermia y atonía muscular.

La resistencia de las crisis parciales complejas ante los FAE comúnmente utilizados en pacientes con ELTM es consistente con la situación clínica en donde se ha reportado que las crisis parciales complejas son las más resistentes al tratamiento farmacológico (Picot et al., 2008).

En contraste con las crisis parciales complejas, todos los FAE, excepto la Primidona, fueron efectivos suprimiendo las crisis parciales secundariamente generalizadas en dosis menos altas comparadas con las efectivas en las crisis parciales complejas, pero con los mismos efectos adversos (Löscher, Jäckel & Czuczwar, 1986). Posteriormente se comprobó que la administración de FAE, principalmente Fenitoína, sobre las crisis parciales secundariamente generalizadas es eficaz sólo en el 16% del total de animales, probando el alto grado de farmacorresistencia en este tipo de crisis (Löscher, 2006).

En conclusión, las crisis inducidas por el KEA presentan resistencia a los FAE utilizados cotidianamente en la práctica clínica, como ocurre con los pacientes con ELTM, mostrando una similitud entre los mecanismos del KEA y la ELTM.

2.2. ¿ES EL KINDLING ELÉCTRICO DE AMÍGDALA UN MODELO DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL?

Desde su descripción (Goddard et al., 1969), el KEA ha sido propuesto no sólo como un modelo de ELTM, sino como el modelo experimental que mejor asemeja la fenomenología y fisiología de la ELTM (Schmutz, 1987; Bertram & Cornett, 1993; Löscher, 2006; White, Smith-Yockman, Srivastava & Wilcox, 2006).

Sin embargo, existen algunas diferencias entre el KEA y la ELTM. Primero, el KEA generalmente no induce crisis espontáneas, que son el criterio fundamental para el diagnóstico de epilepsia. Segundo, los cambios histopatológicos asociados a la esclerosis hipocampal en pacientes con ELTM no son observados con regularidad en los animales con KEA. Finalmente, el proceso de epileptogénesis observado en los animales con KEA no ha sido descrito en los pacientes con ELTM, ya que la epilepsia es diagnosticada hasta que se presentan los signos clínicos.

Estos argumentos han llevado a varios investigadores a proponer que el rol del efecto kindling en la epileptogénesis humana aún es desconocido y controversial (Louis et al., 1987; Sutula, 1990; Bertram & Cornett, 1993; Cavazos et al., 1994; Sharma et al., 2007).

No obstante, retomando los criterios de selección para un adecuado modelo experimental de epilepsia (Löscher, 1986) y agrupando los datos experimentales expuestos en este capítulo, se puede concluir que el KEA es un modelo experimental de ELTM adecuado, debido a que las crisis inducidas son similares a las observadas en los pacientes con ELTM, están asociadas a actividad paroxística EEG y son parcialmente bloqueadas por los FAE convencionales, además de que el mismo fenómeno kindling permite efectuar investigaciones a largo plazo. Aunado a lo anterior, el KEA proporciona varias ventajas para la investigación en epilepsia que proveen un alto grado de control experimental, como el poder observar la activación focal precisa de los sitios del cerebro que se estimulan y el poder monitorear y manipular el patrón de propagación y

generalización de los periodos ictal, interictal y postictal, permitiéndonos saber cuándo se inducen las crisis y cuántas estimulaciones son necesarias para provocarlas (Fernández-Guardiola et al., 1996; Kalynchuk, 2000; Morimoto et al, 2004).

En conclusión, los hallazgos experimentales muestran que el KEA produce alteraciones fisiológicas, morfológicas y conductuales que se asocian con un funcionamiento cerebral adulterado similar al de la epilepsia. Por lo tanto se sugiere que la búsqueda de los mecanismos que subyacen al deterioro funcional progresivo inducido por el KEA, mostrará nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos que permitan prevenir y/o disminuir la progresión de la epilepsia en los seres humanos.

3. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Con el fin de atenuar la frecuencia y severidad de las CE, se han diseñado y validado experimental y clínicamente una variedad de tratamientos antiepilépticos.

En este capítulo se describirán los tratamientos antiepilépticos más relevantes para la clínica, exponiendo sus virtudes en cuanto al control de las CE, así como sus efectos adversos sobre la funcionalidad y calidad de vida global de las personas sometidas a estos tratamientos.

3.1. FARMACOLÓGICO

La administración crónica de FAE es el tratamiento de primera elección para tratar a las personas con algún síndrome epiléptico.

La selección de un FAE está basada principalmente en su eficacia para responder específicamente al tipo de crisis que se está tratando, en otras palabras, no todos los síndromes epilépticos responden al mismo medicamento e incluso existen FAE eficaces en cierto tipo de crisis que agravan otras (Fisher, 1989; Brailowsky, 1995).

La probabilidad de éxito en un tratamiento con FAE radica en un diagnóstico correcto y oportuno, en el uso del medicamento de elección para el tipo particular de crisis, las dosis adecuadas y sobre todo, en la colaboración del paciente y su familia (Brailowsky, 1999).

Basados en las hipótesis de que la epilepsia es el resultado de un desequilibrio entre inhibición y excitación neuronal (Badawy, Harvey & Mcdonell, 2009a; 2009b), los mecanismos de acción de todos los FAE suelen dividirse en tres grandes grupos (Saidón, 2002),

I: Drogas que aumentan la inhibición central.

II: Drogas que inhiben los mecanismos excitatorios.

III: Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre canales iónicos.

Los FAE estándar como Fenobarbital, Primidona, Clonazepam, Lorazepam, Valproato, Gabapentin y Tiagabina, actúan favoreciendo la actividad inhibitoria del neurotransmisor GABA, ya sea como agonistas de sus receptores, incrementando las concentraciones extracelulares del neurotransmisor o evitando su degradación.

Los FAE como el Topiramato, actúan a través de la inhibición de los receptores AMPA y de kainato del neurotransmisor excitatorio glutamato, evitando la hiperexcitabilidad celular que da pie a las crisis.

Algunos FAE tienen su acción antiepiléptica evitando la activación de los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje. Los principales FAE con esta propiedad son Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Zonisamida y Etoxisimida.

En la tabla 4 se muestran los FAE de primera y segunda elección que son utilizados para cada tipo de CE.

Tipo de CE	Primera elección	Segunda elección
Generalizadas		
Tónico-Clónicas	Fenitoína, Valproato	Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona, Lorazepam
Mioclónicas	Valproato	Clonazepam, Fenobarbital, Primidona
Atónicas	Valproato	Clonazepam, Fenobarbital, Primidona
Ausencias	Valproato	Clonazepam, Zonisamida
Parciales		
Simple y complejas	Carbamazepina, Oxcarbamazepina, Fenobarbital	Fenitoína, Gabapentin, Lamotrigina, Primidona, Topiramato, Valproato, Vigabatrin, Tiagabina
Secundariamente generalizadas	Carbamazepina, Fenitoína, Gabapentin	Felbamato, Fenobarbital, Lamotrigina, Primidona, Valproato, Vigabatrin

Tabla 4. Tipos de CE y sus FAE. Modificado de Brailowsky, S. (1999). Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro. México: Fondo de Cultura Económica.

Aunque aproximadamente el 80% de las epilepsias pueden ser controladas mediante FAE (Brailowsky, 1999), siendo la prognosis para el control de las crisis muy favorable, los efectos adversos del uso de FAE son un problema frecuente en

la población con epilepsia que limita considerablemente la calidad de vida global de estas personas.

Todos los FAE comercializados en la actualidad afectan las funciones cognitivas, la conducta y el aprendizaje global, sin embargo, son utilizados bajo la valoración entre los beneficios potenciales de la terapia antiepiléptica y los efectos adversos de los FAE. Los efectos adversos más comunes incluyen sedación, somnolencia, incoordinación visomotriz, déficits atencionales y mnemónicos, irritabilidad, hipotermia, hipotonía muscular, ansiedad, entre otros. Su severidad depende de las pautas de politerapia, titulación rápida de dosis del FAE, de la presencia de niveles séricos elevados y de la generación de los fármacos (primera, segunda o tercera), siendo más frecuentes con los FAE de primera generación (Fenobarbital, Fenitoína y Benzodíacepinas) (García-Peñas et al., 2014).

Los efectos adversos de los FAE, aunado a que cerca del 30% de la población con epilepsia es resistente al tratamiento farmacológico (OMS, 2012), ha dado paso a la búsqueda de nuevos tipos de intervenciones capaces de controlar las CE, disminuir los costos del tratamiento y mejorar la calidad de vida global de estas personas (Bartolini, et al., 2011).

3.2. CIRUGÍA RESECTIVA

Normalmente se recurre a métodos quirúrgicos cuando no se han podido controlar las CE después de haberse administrado mono y politerapia farmacológica y cuando las CE han disminuido significativamente la calidad de vida global de la persona (Brailowsky, 1999).

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacorresistente consiste en la extirpación del tejido cerebral previamente señalado como el foco epiléptico desencadenante de las CE.

Existen varios criterios clínicos que hacen a una persona con epilepsia candidata a la cirugía resectiva, como la manifestación de CE parciales, la

localización del foco epiléptico, la extensión de la zona epileptogénica, entre otras (Elger & Schmidt, 2008).

Actualmente se llevan a cabo varios procedimientos quirúrgicos utilizados conforme a la zona lesionada y a su extensión. En la tabla 5 se observan los distintos procedimientos quirúrgicos utilizados para controlar las CE.










Procedimiento		Uso clínico
Amigdalahipocampectomía selectiva		Esclerosis hipocampal
Resección del lóbulo temporal adaptada		Lesiones en el lóbulo temporal o epilepsia criptogénica del lóbulo temporal
Topectomía		Lesiones lobulares extratemporales
Hemisferectomía		Lesión hemisférica o encefalitis
Transección topectomía		Lesiones cerca de áreas de asociación
Transección subpial		Lesiones en áreas de asociación
Resección lobular aislada		Lesiones extensas (postencefalítica)
Resección lobular múltiple		Lesiones extensas (postencefalítica)
Callostomía		Síndrome de Lennox-Gastaut

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos antiepilépticos. Traducido de Elger, C.E. & Schmidt, D. (2008). Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behav*, 12, 501-39.

La cirugía de la epilepsia es una opción terapéutica validada por la FDA, por ser eficaz para el control de las CE en 25-30% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, especialmente en aquellos casos cuyo foco epiléptico se sitúa en el lóbulo temporal (Pastor, Sola, Vega-Zelaya, Garnés & Ortega, 2014).

No obstante, pocos pacientes son candidatos a recibir este tratamiento, ya sea por tener múltiples focos epilépticos, porque la localización del mismo compromete la esfera cognoscitiva o motora del paciente, o debido al costo de la intervención, como lo muestran cifras del año 2006, en donde la cirugía resectiva estuvo disponible sólo para el 13% de los latinoamericanos con epilepsia, comparado con un 66% en países desarrollados (Bartolini, et al., 2011).

Por otro lado, aún cuando la cirugía resectiva del foco epiléptico ha mostrado ser eficaz, es discutible afirmar si tal éxito terapéutico es consecuencia de la resección del foco epiléptico o de una alteración en la red neuronal en la que participaba la zona reseçada. De hecho, en una minoría significativa de pacientes en los que se localiza la zona epileptogénica durante los estudios preoperatorios no se obtiene el éxito deseado tras la resección quirúrgica. Posibles explicaciones apuntan a una resección insuficiente o defectuosa, a un diagnóstico incorrecto, a complicaciones postoperatorias, a la existencia de diferentes umbrales epileptogénicos o al desarrollo de focos epilépticos secundarios (Bertram, 2013; Pastor et al., 2014).

En el mismo sentido, varios reportes clínicos han descrito efectos adversos de la cirugía resectiva, como déficits lingüísticos, motores, mnemónicos y visuales (Hervás-Navidad, Altuzarra-Corral, Lucena-Martín, Castañeda-Guerrero, Vela-Yebra & Sánchez-Álvarez, 2002). Ante la complejidad para tratar a los pacientes farmacorresistentes no candidatos a la cirugía resectiva, surge la necesidad de emplear tratamientos con el menor índice de efectos secundarios que permitan un efecto terapéutico contra la epilepsia.

Los tratamientos que emplean estimulación eléctrica para la modulación neuronal son considerados una opción de tratamiento alentadora para una

variedad de alteraciones neuropsiquiátricas, incluida la epilepsia. Dichas técnicas comprenden la estimulación cerebral profunda, la estimulación eléctrica del nervio vago y la estimulación transcraneal.

3.3. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA.

La ECP es una alternativa a los tratamientos antiepilépticos convencionales, que consiste en la colocación de electrodos a nivel intracerebral que, mediante cirugía estereotáxica, son conectados de forma permanente a un neuroestimulador que se implanta en la zona subclavicular o infraabdominal (de Quintana-Schmidt et al., 2014).

La eficacia exhibida por la ECP al modular la expresión de varios trastornos en modelos experimentales en animales, ha permitido su incursión para controlar el Parkinson, dolor neuropático, síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor y epilepsia farmacorresistente. Actualmente, se ha propuesto la utilización de la ECP para incursionar en humanos con problemas de adicciones e incluso obesidad (Pérez, 2010),

Diversas dianas terapéuticas han sido propuestas para el control o supresión de las manifestaciones de la epilepsia en investigaciones con animales y humanos. No obstante, a la fecha no existe un consenso científico acerca de cuál es la estructura cerebral con mayor capacidad para mitigar las CE. La variabilidad de estructuras estimuladas comprenden: cerebelo, núcleos subtalámicos, hipocampo, algunos núcleos talámicos, núcleo caudado y varios núcleos del tallo cerebral, como el *locus coeruleus* y el núcleo del tracto solitario (Saillet et al., 2009).

En cuanto a la epilepsia farmacorresistente, la eficacia de la ECP para mitigar las CE en humanos abarca desde el 50% hasta la remisión total (Boon et al., 2007). Sin embargo, a pesar de la eficacia de la ECP en el manejo de las CE, el mecanismo de acción antiepiléptico es desconocido, además de que algunos resultados contradictorios o inconsistentes no han permitido el establecimiento de

una diana específica preferida para el control de las CE (Torres, Pastor, Navarrete & Sola, 2011).

Por otro lado, los efectos adversos a largo plazo de la implantación de electrodos intracerebrales han dado pie a pensar si este es el mejor abordaje terapéutico, como lo muestra de Quintana-Schmidt y colaboradores (2014) en un seguimiento clínico de 16 años realizado a 125 pacientes con implante crónico de electrodos intracerebrales. Sus resultados mostraron varias complicaciones que incluyeron úlceras cutáneas, infecciones derivadas del cambio de generador subclavicular, disminución de los efectos de la ECP relacionada con alguna fractura del sistema de estimulación, desplazamiento del electrodo intracerebral con repercusiones clínicas y detención de los efectos de la ECP sin que exista fractura del sistema o desplazamiento del electrodo (figura 9).

No es posible dudar de los efectos benéficos de la ECP para el control de las CE, ni del incremento en la calidad de vida global que experimentan los pacientes después de haber comenzado el tratamiento, sin embargo, el que existan distintos grados de efectividad para el control de las CE aunado a los efectos adversos de la implantación crónica de electrodos intracerebrales y a las repercusiones económicas derivadas de éstos (de Quintana-Schmidt et al., 2014), parece poner en duda hacia qué lado se inclina la balanza costo-beneficio de la aplicación de ECP. Sin duda, hace falta realizar mayor investigación clínica y experimental, que incluya seguimientos controlados a largo plazo, para poder establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia y seguridad.



Figura 9. Complicaciones relacionadas con dispositivos implantados para ECP. Imágenes superiores. Fotografías de úlceras a nivel del conector y del generador subclavicular. Imágenes inferiores. Radiografías craneales que muestran la migración del sistema del electrodo intracerebral. Tomado de de Quintana-Schmidt, C., Pascual-Sedano, B., Álvarez-Holzapfel, J., Gironell, A., Leidinger, A., Benito, N., Rodríguez-Rodríguez, R. & Molet-Teixdó, J. (2014). Complicaciones relacionadas con dispositivos implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estimulación cerebral profunda. Estudio de una serie de 124 pacientes durante 16 años. *Rev Neurol*, 59, 49-56.

3.4. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVI VAGO.

El nervio vago es el décimo par craneal que tiene como función la regulación de procesos autónomos. Desde la década de los 80 se comprobó que la EENV lograba remitir las CE desde un 40 hasta un 100% y es por ello que ahora es uno de los tratamientos antiepilépticos aprobados por la FDA, no obstante, la variabilidad en la respuesta de remisión de las CE se fundamenta en el desconocimiento de los mecanismos subyacentes de la EENV (Rutecki, 1990; Aalbers, Vles, Klinkenberg, Hoogland, Majoie & Rijkers, 2010; Fornai, Ruffoli, Giorgi & Paparelli, 2011).

Sus efectos antiepilépticos se han confirmado en múltiples especies, desde ratas y gatos, hasta monos y humanos, así como en diversos tipos de CE, como crisis convulsivas generalizadas y parciales, indicando que los efectos de la EENV se desarrollan mediante múltiples mecanismos anatómicos y de neurotransmisión preservados filogenéticamente (Fornai et al., 2011; figura 10).

El efecto antiepiléptico de la EENV se da a través del primer relevo sináptico del nervio vago hacia las fibras ascendentes, llamado NTS, que recibe el 95% de las fibras viscerales generales y especiales vagales. Su estimulación eléctrica concomitante, así como la aplicación tópica de agonistas GABAérgicos y antagonistas glutamatérgicos, provoca un efecto protector contra las crisis convulsivas y su generalización, que además es de larga duración (Walker, Easton & Gale, 1999; Fernández-Guardiola et al., 1999; Magdaleno-Madrigal et al., 2002), sugiriendo que la EENV puede modular el balance relativo entre excitación/inhibición en el NTS.

Asimismo, se ha comprobado que varios núcleos de relevo sináptico del NTS hacia el cerebro anterior juegan un papel crucial en el efecto antiepiléptico de la EENV, principalmente el *locus coeruleus*, el núcleo dorsal del rafe y la formación reticular (Fornai et al., 2011; Ruffoli, et al., 2011)

Parece haber un consenso general en cuanto a los efectos benéficos de la EENV sobre el control de las CE, la calidad de vida global y las funciones cognitivas de las personas que la utilizan (Ulate-Campos et al., 2014; Vonck et al., 2014), no obstante, varias investigaciones han reportado algunos efectos adversos a largo plazo.

Blumer, Davies, Alexander & Morgan (2001) informaron sobre 7 pacientes tratados con EENV por 26 meses, que tras reducir >75% de las CE presentaron síntomas psicóticos y disfóricos, como alucinaciones, conductas violentas, intentos de suicidio, irritabilidad, disfagia, ansiedad e insomnio, que desaparecieron al cesar la EENV. También se han descrito infecciones superficiales o profundas en

el área del generador subclavicular, así como fracturas del sistema de estimulación (Kotagal, 2011). Por otro lado, evidencia experimental indica que la EENV parece tener efectos proepileptógenos sobre las crisis generalizadas de ausencia (Fornai et al., 2011; Magdaleno-Madrigal et al., 2014), así como efectos sobre el ciclo sueño-vigila, en donde se ha observado que disminuye la vigilia y aumenta el sueño de ondas lentas y el sueño de movimientos oculares rápidos (Valdés-Cruz, Magdaleno-Madrigal, Martínez-Vargas, Fernández-Mas & Almazán-Alvarado, 2008).

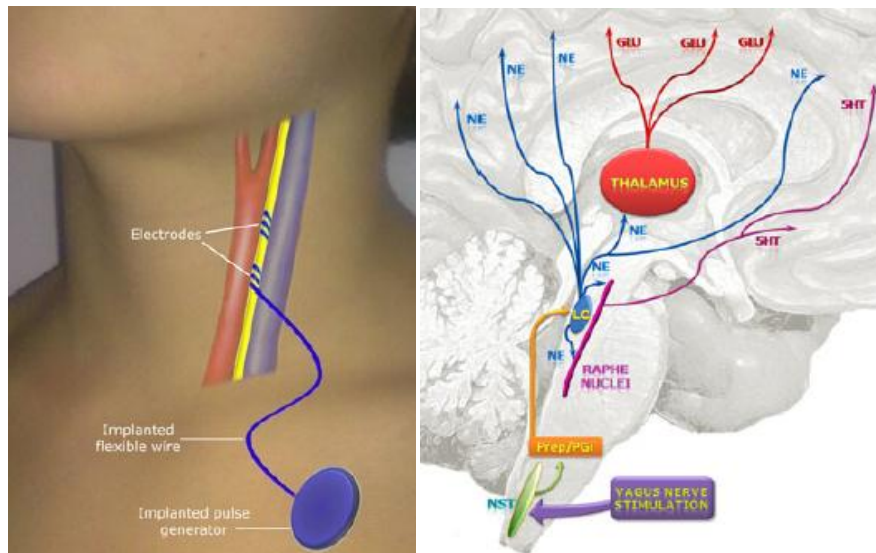


Figura 10. Estimulación eléctrica del nervio vago. Izquierda, caricatura de la implantación de los electrodos en el nervio vago y del generador de pulsos subclavicular. Derecha, núcleos y sistemas de neurotransmisión implicados en el efecto anticonvulsivo de la EENV. Tomado de Fornai, F., Ruffoli, R., Giorgi, F.S. & Paparelli, A. (2011). The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*, 33 (12), 2169-78.

Con lo anterior se concluye que los tratamientos aprobados para la epilepsia farmacorresistente han tenido éxito en el control de las CE, sin embargo, continúa la búsqueda de nuevos métodos que logren minimizar o anular los efectos adversos que conllevan los tratamientos invasivos, que sean igual o más efectivos para el control de la epilepsia y que sean favorables para la calidad de vida global y la economía de las personas que padecen epilepsia.

3.5. ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL

En las últimas dos décadas han emergido diversos métodos no invasivos de estimulación cerebral, que incluyen la EMT, la EETCD y la EETF. Estos son utilizados en el ámbito experimental y clínico para inducir cambios transitorios sobre la actividad cerebral, modulando de esta forma la expresión de múltiples patologías, como dolor neuropático, depresión mayor y epilepsia (Lefaucheur, 2008).

La efectividad de este tipo de estimulaciones depende de múltiples factores que abarcan desde los parámetros de estimulación (frecuencia, características temporales, intensidad, configuración geométrica de la bobina o electrodo, etcétera), el paradigma de estimulación (preventivo o responsivo), hasta variables anatómicas como el grosor del cráneo y las meninges, la vascularización, el volumen del cerebro y la localización de la bobina o electrodos de estimulación, entre otras (Miniussi, Harris & Ruzzoli, 2013).

Entre las ventajas que brindan estos métodos de estimulación cerebral se encuentra la reducción de los costos del tratamiento, además de no presentar efectos adversos (Simpson, Welch, Kozel, Demitrack & Nahaz, 2009).

Los mecanismos específicos que median los efectos de estas tecnologías terapéuticas aún son desconocidos (Lefaucheur, 2008), sin embargo, algunos hallazgos han dado cuenta de la participación de varios sistemas de neurotransmisión.

3.5.1. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

La EMT es una técnica neurofisiológica que permite la inducción de un campo eléctrico en el cerebro. Está basada en el principio de la inducción electromagnética enunciado por Michael Faraday en 1831, en donde se explica que todo flujo magnético, al variar con respecto al tiempo, induce una fuerza electromotriz necesaria para producir corriente eléctrica (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008).

En el caso de la EMT, una corriente eléctrica pasa por una bobina de hilo de cobre, que puede ser circular o en forma de 8, generando un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto. Este campo magnético induce un campo eléctrico en el cerebro que, dependiendo de los parámetros y el área cerebral estimulada, puede generar cambios particulares en la actividad oscilatoria neuronal (figura 11).

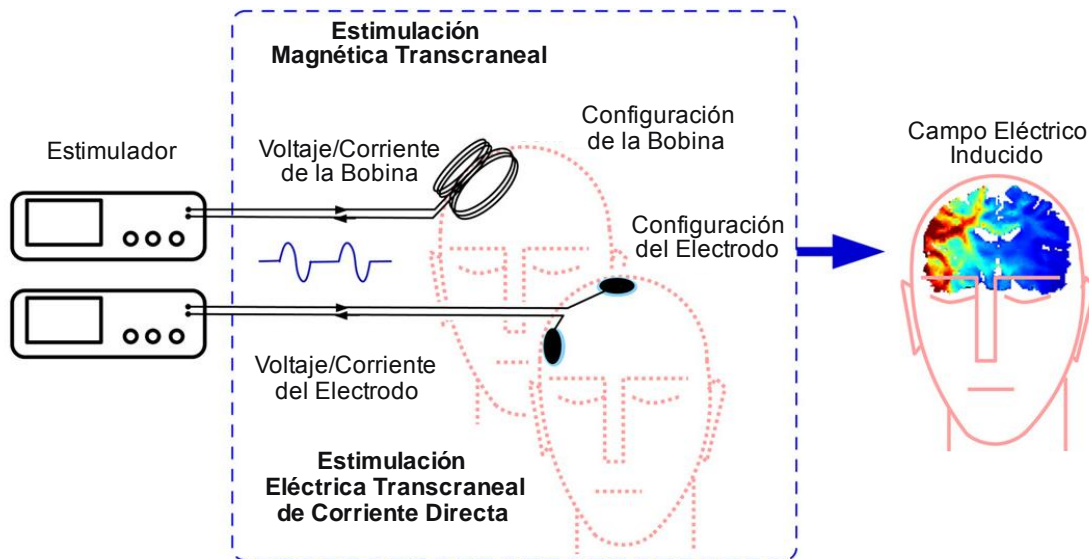


Figura 11. Diagrama de la aplicación de EMT y de EETCD, en donde se aprecia el estimador que genera un voltaje/corriente, que a su vez pasa a través de una bobina (EMT)/electrodos (EETCD), generando un campo eléctrico en el cerebro. Los colores cálidos indican un incremento en la densidad del campo eléctrico. Modificado de Peterchev, A.V., Wagner, T.A., Miranda, P.C., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lisanby, S.H., Pascual-Leone, A. & Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stim*, 5, 435-53.

La EMT puede ejecutarse como pulsos simples, aplicando un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región; como un par de estímulos separados por un intervalo interestímulo variable de varios milisegundos; o como un tren de estímulos de frecuencia variable aplicados sobre la misma área cerebral durante varios segundos (Pascual-Leone & Tormoz-Muñoz, 2008).

La EMT aplicada de forma repetitiva es el paradigma de estimulación más utilizado para modular trastornos neuropsiquiátricos, ya que se ha demostrado que sus efectos sobre la excitabilidad cortical y actividad cerebral regional son a largo

plazo (Lefaucheur, 2008). Los parámetros varían dependiendo de los efectos que se requieran inducir. Aplicada a bajas frecuencias (0.2–1 Hz) conduce a una inhibición duradera de la transmisión sináptica, mientras que aplicada a frecuencias altas (5–20 Hz) induce un aumento de la excitabilidad cortical (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008).

En cuanto a su efecto sobre la epilepsia, se han reportado resultados favorables para la modulación de las CE. Santiago-Rodríguez y colaboradores (2008), la aplicaron a baja frecuencia (0.5 Hz) durante dos semanas sobre la zona epileptógena de pacientes con epilepsia focal neocortical y reportaron una disminución del 71% en el número de CE por semana, así como una disminución del 7% y 10% en la frecuencia y duración de las CE respectivamente. Estos resultados están acorde con los observados por otras investigaciones (Pell, Roth & Zangen, 2011), concluyendo que la EM de baja frecuencia es efectiva para el control de las CE.

En aproximaciones experimentales se han obtenido resultados similares. Ebert & Ziermann (1999) observaron efectos anticonvulsivos al aplicar un pretratamiento de EMT de alta frecuencia (20 Hz) durante 2 minutos sobre los huesos parietales de ratas hembra de la cepa Wistar. Después de 14 días de haber aplicado la EMT, los animales comenzaron con el protocolo *full-kindling* y obtuvieron que los animales con EMT de frecuencia alta exhiben un umbral inicial de postdescarga superior al de los animales sin EMT. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto al umbral postkindling, el número de estimulaciones necesarias para presentar estadio V y la duración acumulada de la postdescarga hasta el primer estadio V. Los autores argumentaron que los efectos de la EMT no fueron de largo alcance temporal. No obstante, se podrían argumentar varias limitaciones del experimento, como el tiempo de exposición a la EMT y el área de aplicación lejos del foco epiléptico, además de la falta de contemplación en la variable del sexo de los animales, ya que se ha observado que ejercen una influencia relevante en los efectos de la EMT (Calvo-Merino & Haggard, 2004; Lefaucheur, 2008; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008;

Miniussi et al., 2013). Por otro lado, acorde con los resultados observados en pacientes humanos, Ansel, Pascual-Leone & Holmes (2003) reportaron que la EMT de baja frecuencia (1 Hz) tiene un efecto antiepiléptico. Ellos inyectaron líquido cefalorraquídeo de pacientes que previamente fueron estimulados con EMT a distintas frecuencias (1 Hz y 10 Hz) en el ventrículo lateral de ratas macho de la cepa Sprague-Dawley. Posteriormente, se les inyectó diariamente Flurotil, que es un antagonista de los receptores GABAérgicos, hasta que exhibieron crisis generalizadas tónicas. Los resultados mostraron que el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EMT a 1 Hz produce un aumento en la latencia de la expresión de crisis generalizadas tónicas y clónicas, indicando un efecto protector sobre el desarrollo de crisis convulsivas.

Los mecanismos que median los efectos de la EMT aún son inciertos, no obstante, se han propuesto varios sistemas de neurotransmisión, entre ellos el SOE (Pell, Roth & Zangen, 2010). En varias investigaciones se ha reportado que los efectos antinociceptivos de la EMT son debidos a la activación de los receptores a opiáceos (de Andrade, Mhalla, Adam, Texeira & Bouhassira, 2010; Taylor et al., 2013), específicamente mediante los receptores μ (Taylor, Borckardt & George, 2012), que regulan la actividad de los receptores glutamatérgicos NMDA (Kovac & Walker, 2013), modulando de esta forma la excitabilidad neuronal. Sin embargo, estas afirmaciones aún no se han demostrado directamente.

A pesar de los efectos favorables de la EMT sobre el control de la epilepsia y otros trastornos neuropsiquiátricos y de la ausencia de efectos adversos, el costo de este tratamiento aún es elevado, ascendiendo a \$300.00 USD por sesión y a \$7792.00 USD al año, lo que imposibilita el acceso a esta tecnología a una gran parte de la población (Simpson et al., 2009). Por otro lado, sus efectos carecen de precisión espacial, ya que el campo eléctrico inducido no se limita sólo al área debajo de la bobina, además de depender de la orientación en grados de

la bobina estimuladora con respecto al cuero cabelludo y del tipo de estimulador empleado (Calvo-Merino & Haggard, 2004).

3.5.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL DE CORRIENTE DIRECTA

La EETCD es un método no invasivo de estimulación cerebral en donde una corriente eléctrica débil (~1-2 mA) es administrada en la cabeza de los sujetos, a través de un par de electrodos, con la finalidad de inducir un campo eléctrico en el cerebro (figura 11). Los efectos moduladores de la EETCD sobre la actividad neuronal son de largo alcance temporal, además de inocuos (Brocke et al., 2005; Faria, Fregni, Sebsatião, Dias & Leal, 2012; Miniussi et al., 2013). Estas ventajas, aunado a su bajo costo y fácil manejo técnico, es lo que ha vuelto tan atractiva a esta tecnología para el ámbito clínico (Edwards et al., 2013).

Los efectos de la EETCD sobre la actividad neuronal (hiperpolarización/despolarización) dependen del montaje de los electrodos y los parámetros utilizados, específicamente de la polaridad del estímulo. De forma general, la actividad neuronal es disminuida cuando la EETCD es administrada de forma catodal, en otras palabras, cuando la polaridad del estímulo es negativa; en contraste, cuando es administrada de forma anodal, es decir, cuando la polaridad del estímulo es positiva, se induce un incremento de la actividad neuronal (Brocke, Irlbacher, Hauptmann, Voss & Brandt, 2005). No obstante, aún no se saben los mecanismos neuronales que median estos efectos.

La EETCD catodal es la más utilizada en experimentación y en la clínica para modular varios trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos la epilepsia (Edwards et al., 2013). Experimentalmente, se ha demostrado que la EETCD catodal sobre el área epileptógena tiene efectos favorables para el control de las crisis parciales y generalizadas inducidas con modelos experimentales de epilepsia eléctricos (Liebetanz et al., 2006) y químicos (Kamida et al., 2011). Clínicamente, en el 2006, Fregni y colaboradores reportaron que después de aplicar la EETCD catodal por 20 minutos a pacientes adultos con epilepsia parcial

farmacorresistente, ocurrió una disminución en el número de CE y de descargas EEG epileptiformes. Este efecto antiepiléptico se pudo observar hasta 30 días después de la estimulación. Sin embargo, estos efectos parecen depender del estado de vigilia, como lo muestran Varga y colaboradores (2011), en donde después de aplicar EETCD catodal por 20 minutos, a 5 niños con CE parciales durante el sueño, refractarias al tratamiento farmacológico, no reportaron efectos sobre la frecuencia de las CE. Por otro lado Faria y colaboradores (2012) reportaron, con los mismos parámetros de estimulación y en niños con la misma patología, una disminución en el número de descargas EEG epileptiformes. Estos resultados experimentales y clínicos demuestran la efectividad de la EETCD para modular las CE.

No obstante, al igual que en la EMT, aún no es posible focalizar la estimulación en un área precisa, debido a las características intrínsecas de la técnica, como el tamaño de los electrodos y su montaje sobre la cabeza. Esta complicación ha sido minimizada con la aplicación de la estimulación eléctrica transcraneal por medio de electrodos tripolares, como los utilizados por Berény, Belluscio, Mao & Buzsáki (2012) para modular las crisis de ausencia en ratas. No cabe duda de que la aplicación de electrodos tripolares para aumentar la selectividad espacial de la estimulación eléctrica transcraneal logrará resultados alentadores para el control de las CE.

3.5.3. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL FOCAL

La EETF es una propuesta experimental no invasiva con un gran potencial para ser un tratamiento efectivo y económico contra la epilepsia farmacorresistente.

La ventaja que exhibe frente a otros tipos de estimulación transcraneal es la focalización específica del estímulo eléctrico a través de los ECT. Estos electrodos tienen capacidades únicas comparadas con los electrodos convencionales utilizados en la clínica (figura 12A). En la modalidad de registro, los ECT muestran una mayor proporción señal-ruido y selectividad espacial, así como menor información mutua, comparados con los electrodos concéntricos tripolares

convencionales y los electrodos concéntricos bipolares en forma de anillo (Koka & Besio, 2007), es decir, los ECT registran menos artefactos derivados del movimiento, tienen mayor selectividad de la actividad eléctrica localizada debajo del electrodo y una independencia a otros electrodos superior a los electrodos utilizados convencionalmente en la clínica. Con estas características, los ECT son capaces de registrar oscilaciones de alta frecuencia en animales y pacientes con epilepsia (Makeyev et al., 2012; Besio et al., 2014). Esto es de gran relevancia para la epileptología clínica y experimental, ya que estas oscilaciones rápidas (30-500 Hz) se expresan momentos antes de iniciar las CE (Zijlmans et al., 2012). Con esto, los ECT permiten la predicción de CE, abriendo la posibilidad de aplicar tratamientos que logren interrumpir su inicio.

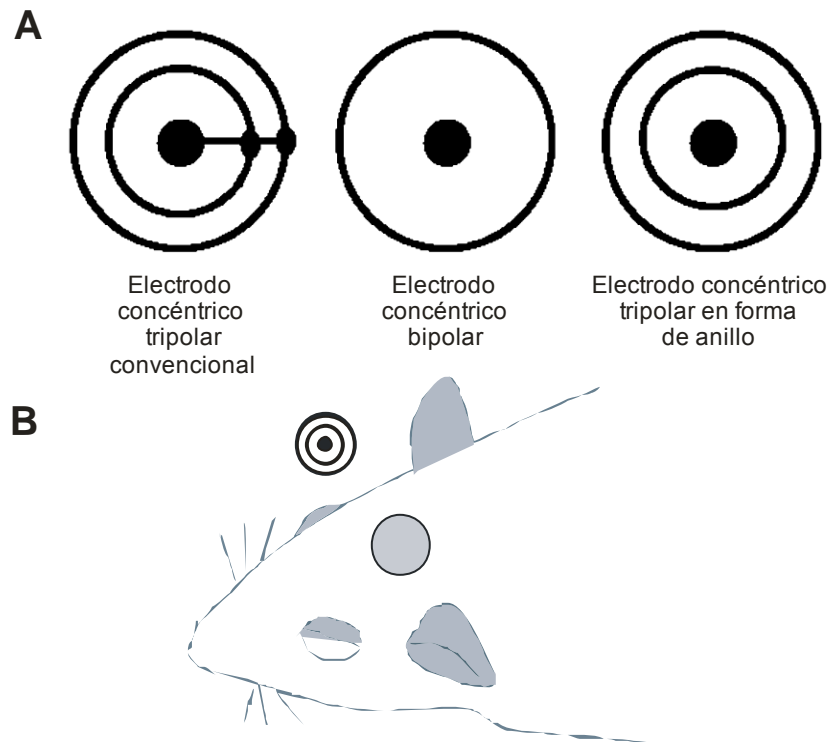


Figura 12. A. Diseño de los electrodos utilizados convencionalmente en la clínica y los ECT. Modificado de Koka, K. & Besio, W.G. (2007). Improvement of spatial selectivity and decrease of mutual information of tri-polar concentric ring electrodes. *J Neurosci Meth*, 165, 216-22. B. Localización del ECT de estimulación en rata. Tomado de Besio, W.G., Mekeyev, O., Mdvedev, A. & Gale, K. (2013). Effects of transcranial focal electrical stimulation via tripolar concentric ring electrodes on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Epilepsy Res*, 105 (1-2), 42-51.

En la modalidad de estimulación, los ECT han demostrado tener una mayor focalización de la estimulación, en comparación con los electrodos concéntricos

convencionales, permitiendo la generación de campos eléctricos en estructuras subcorticales (Besio, Hadidi, Mekeyev, Luna-Munguía & Rocha, 2011), sin provocar efectos adversos sobre la piel (Besio, Sharma & Spaulding, 2010) y procesos cognitivos, como la memoria (Rogel-Salazar, Luna-Munguía, Stevens & Besio, 2013). Esta virtud es debida a su diseño (figura 12A), que consiste en dos anillos y un disco central dispuestos concéntricamente, permitiendo que, al aplicarse entre el anillo externo y el disco central, la distribución de la corriente eléctrica se limite al área debajo del disco central (Van Oosterom & Strackee, 1983; Besio & Prasad, 2006). De esta forma, mientras que otros métodos de estimulación transcraneal, como la EMT y la EECD, la estimulación es aplicada a través de la cabeza, la EETF vía ECT localiza el estímulo eléctrico debajo de un área específica.

La EETF vía ECT ha demostrado ser efectiva para atenuar la actividad convulsiva inducida con distintos modelos experimentales de epilepsia.

En el 2007, Besio, Koka & Cole reportaron efectos favorables sobre el SE inducido con pilocarpina en ratas. Cinco minutos después de haber comenzado el SE, aplicaron la EETF durante 1 minuto a través de un ECT fijado en el cráneo (figura 12B) y observaron que al finalizar la estimulación ocurría una disminución de la actividad electrográfica, aunado a una supresión de la actividad convulsiva y a un incremento del 75% en la sobrevivencia de los animales al SE. En el mismo experimento se probaron diferentes parámetros de estimulación, variando la frecuencia (200 Hz, 300 Hz, 500 Hz ó 750 Hz), duración del pulso (200 μ s ó 300 μ s) e intensidad del estímulo (50 mA ó 60 mA), determinando los parámetros efectivos para el control de las crisis convulsivas en 300 Hz de frecuencia, 200 μ s de duración del pulso y 50 mA de intensidad del estímulo.

Por otro lado, Besio, Gale & Medvedev (2010) reportaron que la EETF vía ECT induce efectos anticonvulsivos en distintos modelos experimentales de epilepsia. Cuando aplicaron la EETF al presentarse la primera mioclonía inducida con penicilina, observaron que las mioclonías cesaban. En el mismo sentido,

cuando aplicaron la estimulación después de la primera mioclonía inducida con PTZ, notaron una disminución en la duración de la actividad convulsiva, en la actividad electrográfica y en el número de mioclonías. Sin embargo, no se analizaron los cambios específicos en la actividad electrográfica provocados por la EETF.

En investigaciones posteriores (Besio, Liu Wang, Medvedev & Koka, 2011; Besio, Mekeyev, Medvedev & Gale, 2013) aplicaron la EETF vía ECT durante dos minutos después de la primera mioclonía inducida con PTZ y analizaron el poder espectral de la actividad electrográfica. Observaron que la EETF provoca una disminución de la coherencia interhemisférica en las bandas de frecuencia beta (14-31.5 Hz) y gamma (32-59.5 Hz), además de reducir el poder espectral en las bandas de frecuencia delta (1-4.5 Hz), theta (5-8.5 Hz) y alpha (9-13.5 Hz), indicando que la EETF vía ECT induce desincronización cerebral en frecuencias altas y disminución en la actividad electrográfica de baja frecuencia, que son signos del desarrollo de las crisis convulsivas, lo que sugiere su posible aplicación de forma preventiva, es decir, antes de que inicie la actividad convulsiva.

Besio, Cuellar-Herrera, Luna-Munguía, Orozco-Suárez & Rocha (2013) se dieron a la tarea de examinar los efectos de la EETF vía ECT aplicada de forma preventiva sobre el SE inducido con litio/pilocarpina. Sus resultados mostraron una reducción en la severidad de las crisis convulsivas y del SE, asociado con un bajo porcentaje de neurodegeneración hipocampal inducida por el litio/pilocarpina, sin embargo, no hubo diferencias significativas en la latencias para la primera mioclonía, crisis convulsiva y el establecimiento del SE. Por otra parte, cuando la EETF vía ECT se combinó con una dosis subefectiva de Diazepam se observaron efectos protectores contra el SE, aumentando las latencias para presentar la primera mioclonía, crisis convulsiva y el establecimiento del SE, así como suprimiendo la neurodegeneración hipocampal causada por el litio/pilocarpina. Los autores concluyen que la EETF vía ECT aplicada de forma preventiva es capaz de disminuir la actividad convulsiva y el SE, sin embargo, es más efectiva cuándo se aplica junto con una dosis inocua de Diazepam, lo que abre la posibilidad de

utilizar ambos tratamientos en conjunto para tratar las CE sin que se manifiesten los efectos adversos del Diazepam. Por otra parte, el que la EETF exacerbara el efecto anticonvulsivo del Diazepam, alude a que sus efectos son mediados a través de la neurotransmisión GABAérgica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En conjunto, estos resultados muestran el potencial terapéutico de la EETF vía ECT sobre la actividad epiléptica.

No obstante, se desconocen sus efectos sobre la instalación progresiva de un foco epiléptico.

Además, tomando en cuenta que la efectividad de los tratamientos transcraneales depende en gran medida de variables anatómicas, es necesario examinar los efectos de la EETF sobre otras especies.

De lo anterior se desprende la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la EETF vía ECT sobre la epileptogénesis inducida por el KEA en gatos con libertad de movimiento?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de la EETF vía ECT sobre la epileptogénesis inducida mediante el KEA en gatos con libertad de movimiento.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

Examinar el efecto de la EETF vía ECT sobre:

1. El número de estimulaciones necesarias para presentar la primera crisis generalizada tónico-clónica.
2. La duración de la postdescarga amigdalina durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.
3. La frecuencia de la postdescarga amigdalina durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.
4. La permanencia en cada estadio conductual del KEA.
5. El poder espectral de la actividad EEG cortical y subcortical durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.

6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.1. HIPÓTESIS

La EETF vía ECT:

1. Disminuirá el número de estimulaciones necesarias para presentar la primera crisis generalizada tónico-clónica.
2. Disminuirá la duración de la postdescarga amigdalina durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.
3. Disminuirá la frecuencia de la postdescarga amigdalina durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.
4. Disminuirá la permanencia en cada estadio conductual del KEA.
5. Modificará el poder espectral de la actividad EEG cortical y subcortical durante la epileptogénesis inducida mediante el KEA.

6.2. APARATOS

Aparato estereotáxico para gato (David Kopf).

Estación para soldar (Weller).

Taladro estereotáxico (FOREDOM).

Mezcladora de O₂ y NO₂ (Matrx MEDICAL INC).

Vaporizador (Ohmeda isotec 3).

Estimuladores (GRASS S88 y S88X).

Unidades de Aislamiento (GRASS PSIU6).

Polígrafo (GRASS 78E de 18 canales).

Sistema de adquisición analógico-digital (ADQCH8).

Puente de Impedancias (QuadTech Inc 1750 LCR).

Videocámara (Kodak V530).

Computadora (DELL VOSTRO_200).

Criostato (MICROM).

6.3. MATERIALES

Instrumental quirúrgico.

Sutura quirúrgica.

Catéter intravenoso (Punzocat).

Tubo endotraqueal pediátrico (BLUE LINE).

Bolsa de respiración de 250 ml.

Acrílico dental (Nic-Tone).

Solvente (Nic-Tone).

Cera de hueso.

Gelfoham (SPONGOSTAN).

Electrodos en forma de clavo.

Electrodos bipolares de acero inoxidable.

Conectores DB-25 y DB-9.

Cámara sonoamortiguada para registro.

Papel y tinta para polígrafo.

6.4. SUSTANCIAS

Antibiótico (Amoxivet SA).

Analgésico (Butorphanol).

Relajante muscular (Xilazina).

Antisépticos (agua oxigenada y yodo).

Anestésicos (Ketamina, Isoflurano y Pentobarbital Sódico).

Solución isotónica de cloruro de sodio (DELMED).

Formaldehido.

Xilol.

Entellan.

Buffer de Nissl.

Buffer de fosfatos.

Alcohol absoluto, al 97% y al 70%.

6.5. ANIMALES Y GRUPOS EXPERIMENTALES

Se utilizaron 8 gatos adultos con un peso de 3000-5000 gramos. Se siguieron las especificaciones emitidas por la SAGARPA (NOM-062 ZOO-1999) para el cuidado y uso de animales de laboratorio y por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Grupo Control (n=4): Sólo se le sometió al KEA.

Grupo EETF (n=4): Se le sometió a la EETF y al KEA.

6.6. ANESTESIA

Se utilizaron como preanestesia una mezcla de Ketamina (0.5 mg/kg) y Xilazina (0.1 mg/kg) vía intramuscular. Se canalizó la vena cefálica con un catéter intravenoso de 19 mm y se administró solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9% a 0.25 ml/min.

Los animales se intubaron con un tubo endotraqueal pediátrico de 3.5-4.5 mm de diámetro que se conectó a una mezcladora de O₂ y NO₂ y a un

vaporizador. La anestesia utilizada fue Isoflurano por vía aérea (5% en O₂ para inducción y 1% en O₂ para mantenimiento).

Durante la anestesia se monitoreó la frecuencia respiratoria.

6.7. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

En cada gato, de forma bilateral se implantaron epiduralmente dos electrodos de acero inoxidable en forma de clavo en la Cxpf.

Siguiendo las coordenadas de Snider & Niemer (1961), se implantaron estereotáxicamente dos electrodos bipolares de acero inoxidable en ambas AM (AP: 11.5; L: 9.5; H: 5.0).

Adicionalmente, para los animales del grupo EETF, se colocó y fijo un ECT (diámetro de 1 cm, figura 13A) en el vértex (AP: 8.6).

Por último, se colocaron tornillos de acero inoxidable utilizados como tierras.

Todos los electrodos fueron fijados al cráneo con acrílico dental y soldados a conectores DB-25 y DB-9.

6.8. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Terminando la cirugía, los animales tuvieron un tratamiento con antipirético (Tolfedine 0.1 mg/kg durante dos días), antibiótico (Amoxicilina 0.2 mg/kg durante cuatro días) y analgésico (Butorfanol 0.1 mg/kg durante dos días).

Durante 15 días los animales estuvieron en recuperación y habituación a las condiciones de registro.

Los experimentos se llevaron a cabo en cajas de registro (120x80x80 cm), con temperatura de 22-24°C controlada con un extractor de aire eléctrico. El agua y comida fueron *ad libitum*.

6.9. PROCEDIMIENTO

6.9.1. BÚSQUEDA DE UMBRAL DE ESTIMULACIÓN

Después de quince días de recuperación, se determinaron los umbrales de estimulación eléctrica del KEA y la EETF.

6.9.1.1. KINDLING ELÉCTRICO DE AMÍGDALA

El umbral de estimulación eléctrica para la AM se determinó utilizando un estimulador GRASS S88 y una unidad de aislamiento GRASS PSIU6 (figuras 13B y 13C).

La AM fue estimulada cada 5 minutos, aumentando la intensidad gradualmente hasta observar un guiño ipsilateral a la estimulación y contracciones faciales, acompañadas de una breve postdescarga (2-3 s) en el electroencefalograma. Los animales fueron estimulados con pulsos iniciales de 50 μ A (corriente de pulsos cuadrados monofásicos, frecuencia 60 Hz, duración del tren 1 s, pulsos de 1 ms), aumentando gradualmente 50 μ A.

La intensidad del umbral de estimulación varió entre 75 y 300 μ A.

6.9.1.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL FOCAL

Para el grupo EETF, primero se midió la impedancia entre el cráneo y el ETC con un puente de impedancias. La impedancia cráneo-ETC fue menor a 10 K Ω en todos los animales.

Posteriormente, utilizando un estimulador GRASS S88 y dos unidades de aislamiento GRASS PSIU6, se determinó el umbral de EETF aplicando una corriente de pulsos cuadrados bifásicos durante 5 minutos (frecuencia 300 Hz, duración del pulso 200 μ s, intervalo entre pulso 100 μ s) cada 10 minutos, con una intensidad inicial de 1.0 mA pico a pico aumentando gradualmente 0.5 mA pico a pico hasta observar un ligero decremento en el voltaje del EEG, así como acicalamiento compulsivo, midriasis y parpadeos sostenidos (1-2 s).

El umbral de EETF final para todos los animales fue de 5.0 mA pico a pico.

6.9.2. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

Un día después de haber obtenido los umbrales de estimulación del KEA y la EETF, la EETF se aplicó por 40 minutos seguido inmediatamente del KEA. El grupo Control sólo recibió la estimulación KEA.

Los animales fueron estimulados de la misma forma cada 24 horas (10:00 horas) hasta que alcanzaron el estadio conductual VI del KEA durante tres días seguidos.

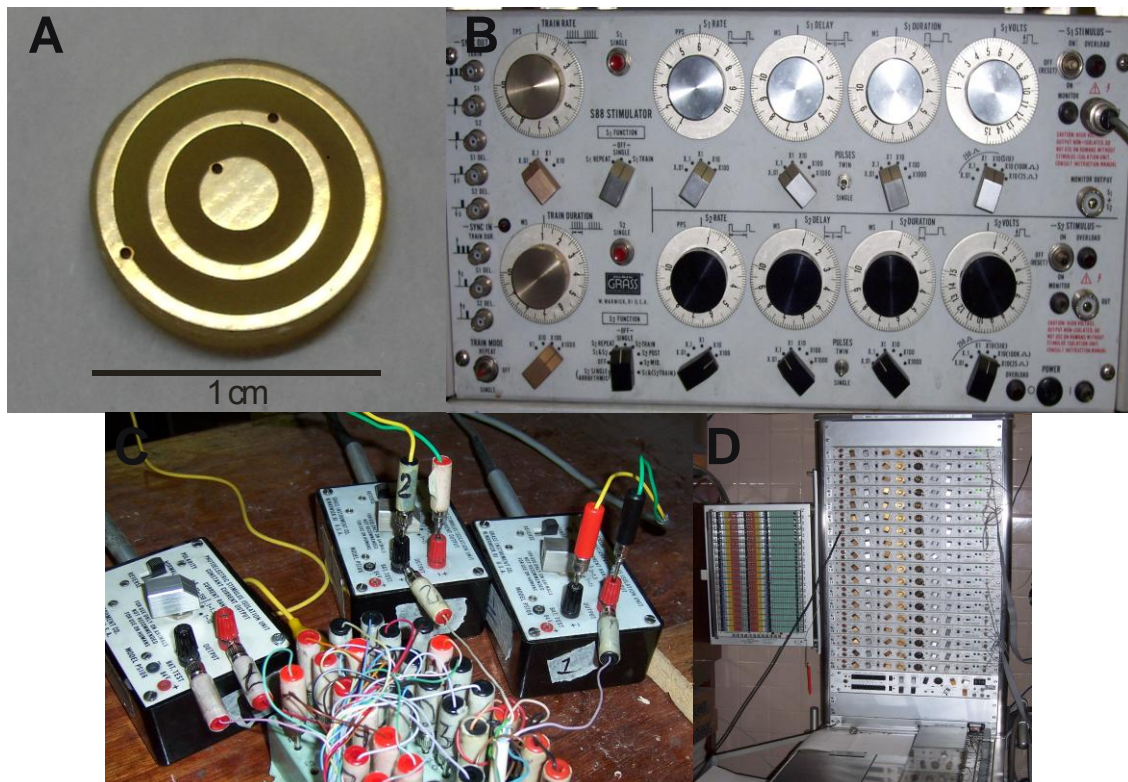


Figura 13. A. ECT de 1 cm utilizado para la EETF. B. Estimulador GRASS S88. C. Unidades de aislamiento GRASS PSIU6. D. Amplificador GRASS 78E.

6.9.3. REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO

Utilizando un polígrafo GRASS 78E (figura 13D), diariamente se registró, preamplificó y filtró (1 a 300 Hz) la actividad eléctrica cerebral. Las señales fueron digitalizadas *on-line* (frecuencia de muestreo 500 Hz) utilizando un sistema de adquisición analógico-digital diseñado en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Fernández-Mas et al., 1998).

En el grupo EETF, diariamente se registraron aproximadamente 65 minutos distribuidos de la siguiente forma: una LB de 10 minutos, EETF durante 40 minutos, KEA y postdescarga durante 0-2 minutos y 10 minutos post-EETF, como se muestra en la figura 14. Cada registro se guardó en el disco duro de una PC para su análisis posterior.

Las variables EEG analizadas en el experimento fueron la duración, frecuencia y propagación de la postdescarga amigdalina.

Protocolo experimental

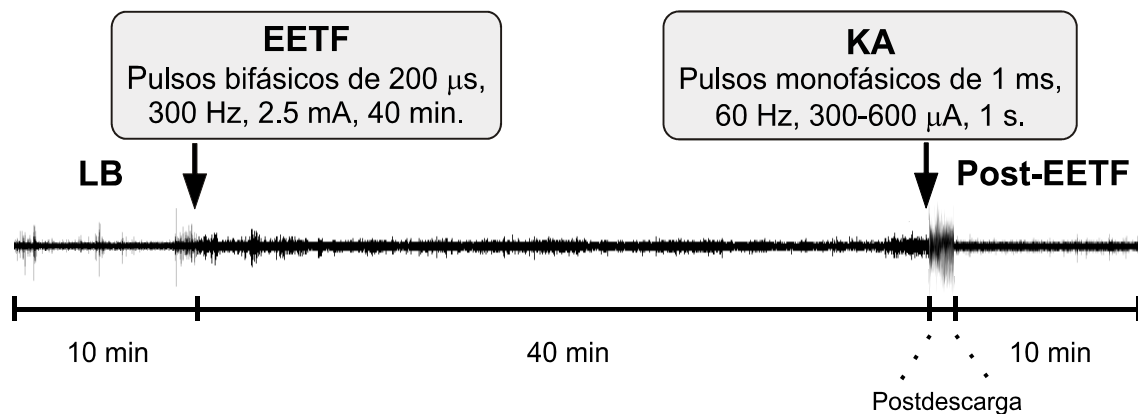


Figura 14. Esquema del protocolo experimental del grupo EETF. En el grupo Control sólo se aplicó la estimulación KEA.

6.9.4. ANÁLISIS DEL PODER ESPECTRAL

Se realizó un análisis *off-line* del poder espectral utilizando el método de Wavelets para analizar los cambios transitorios del EEG que no son observables a simple vista.

Para ello, se eligió un registro EEG de cada estadio conductual que estuviera libre de artefactos, agrupándose acorde al tipo de crisis presentado (crisis parciales, estadios I-II; y crisis parciales secundariamente generalizadas, estadios III-VI). Por cada uno de esos registros EEG se tomaron ventanas de tiempo de 10 minutos de cada condición (LB y post-EETF) y se filtraron en las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz.

El espectro de potencia fue calculado para ambas Cxpf y ambas AM, generando un arreglo espectral compacto que muestra gráficamente la evolución de la potencia espectral en el dominio del tiempo durante 10 minutos.

Posteriormente, los valores numéricos de la potencia, correspondientes a las diferentes bandas de frecuencia en cada condición, fueron normalizados contra el poder máximo de cada banda y se promediaron en cada banda de frecuencia en épocas de 1 minuto.

6.9.5. REGISTRO CONDUCTUAL

El registro conductual se realizó utilizando una videocámara y se analizó *off-line* siguiendo el esquema de clasificación propuesto por Wada & Sato (1974): Estadio I, contracciones faciales ipsilaterales; Estadio II, contracciones faciales bilaterales; Estadio III, movimientos verticales de la cabeza; Estadio IV, marcha en círculos; Estadio V, mioclonías generalizadas de los cuatro miembros; Estadio VI, crisis generalizada tónico-clónica.

6.9.6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Al final de la manipulación experimental, a todos los animales se les aplicó una sobredosis de pentobarbital sódico y con la finalidad de retirar el flujo sanguíneo del tejido cerebral, fueron perfundidos por vía cardiaca con buffer de fosfatos y formaldehído al 10%, a través del ventrículo izquierdo. Posteriormente, el cerebro fue removido y sumergido en formaldehído al 10%.

Utilizando un criostato, se llevaron a cabo cortes histológicos coronales seriados de 40 a 60 μm .

Con la finalidad de incrementar el contraste de las estructuras analizadas, se utilizó la técnica de tinción de Nissl. Para ello, los cortes montados en portaobjetos gelatinados fueron sumergidos en xilol, alcohol a diferentes concentraciones (70%, 95% y 100%) y buffer de Nissl.

Por último, los cortes fueron digitalizados para la verificación de los sitios de registro y estimulación.

6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pruebas estadísticas que se emplearon para el análisis fueron ANOVA (tiempo, condición, grupo experimental y tipo de crisis) de medidas repetidas con tiempo como medida repetida para el análisis espectral y t de Student para muestras independientes para las variables del KEA.

Los datos se expresaron como media \pm error estándar. Las diferencias se consideraron significativas para $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa SPSS 16.0 para Windows.

7. RESULTADOS

7.1. VERIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El análisis histológico de los sitios de estimulación y registro EEG mostraron que los electrodos se situaron dentro de la AM, como se observa en la trayectoria de los electrodos en la figura 15.

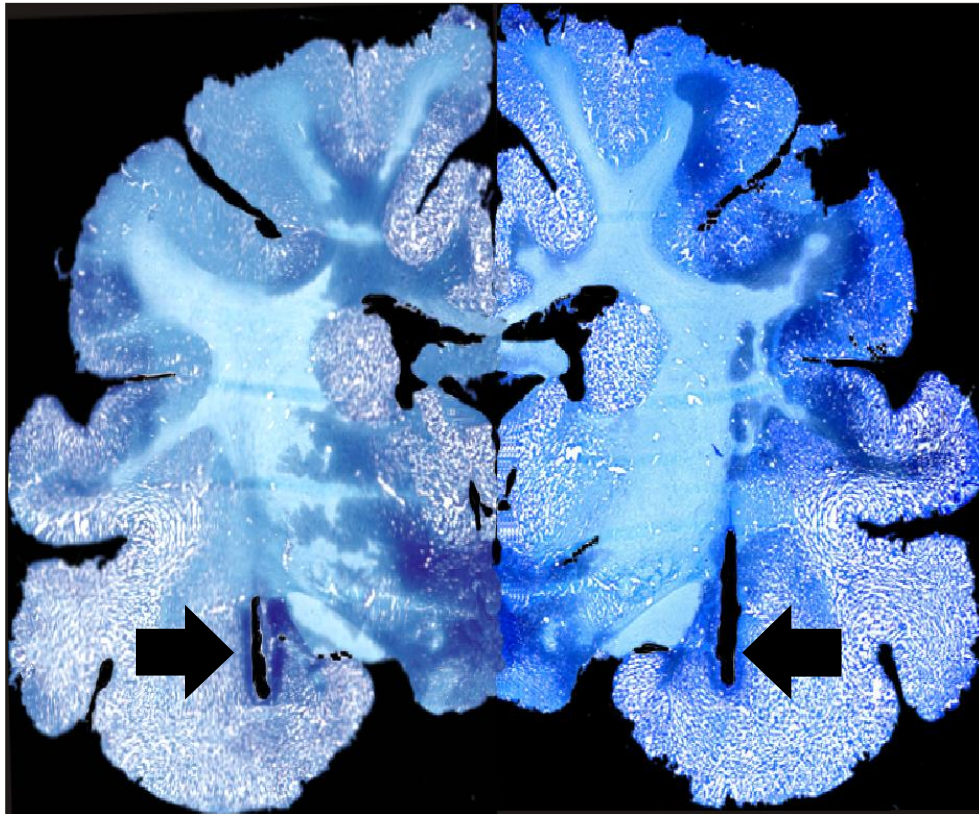


Figura 15. Trayectoria bilateral de los electrodos en un corte histológico representativo. Las flechas indican la trayectoria de los electrodos de estimulación y registro EEG.

6.2. ESTIMULACIONES NECESARIAS PARA PRESENTAR EL ESTADIO VI DEL KEA

Como se aprecia en la figura 16, no se observaron diferencias significativas en el número de estimulaciones necesarias para desarrollar crisis generalizadas tónico-clónicas, mostrando que la EETF vía ECT no tuvo ningún efecto sobre la evolución del KEA.

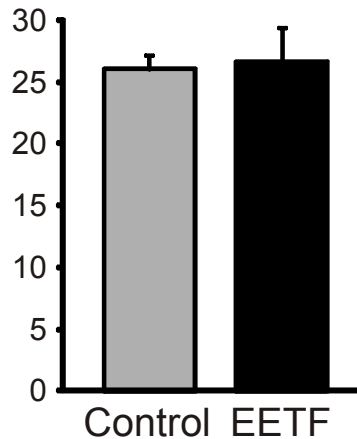


Figura 16. Número de estimulaciones necesarias para que los animales presentaran el estadio VI del KEA.

7.3. PROGRESIÓN DE LOS ESTADIOS CONDUCTUALES

El análisis del promedio de los días de permanencia en cada estadio conductual del KEA no mostró diferencias significativas entre los grupos (figura 17). No obstante, se observó un ligero aumento en los días que el grupo EETF permaneció en los estadios I y II, sugiriendo una posible protección en contra de la generalización del KEA.

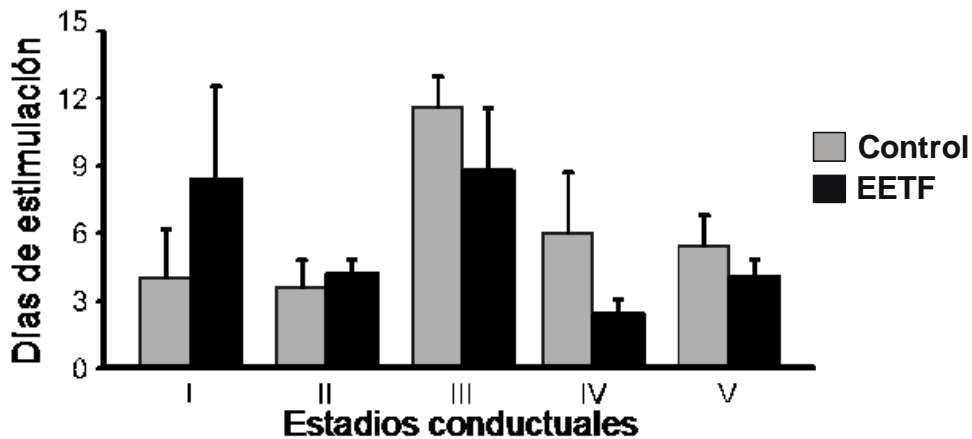


Figura 17. Permanencia en días en cada estadio conductual del KEA.

7.4. DURACIÓN DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA

Los grupos no mostraron diferencias significativas en la duración de la postdescarga amigdalina en cada estadio conductual del KEA, como se observa en la figura 18.

Sin embargo, el grupo EETF mostró una tendencia a exhibir postdescargas con mayor duración.

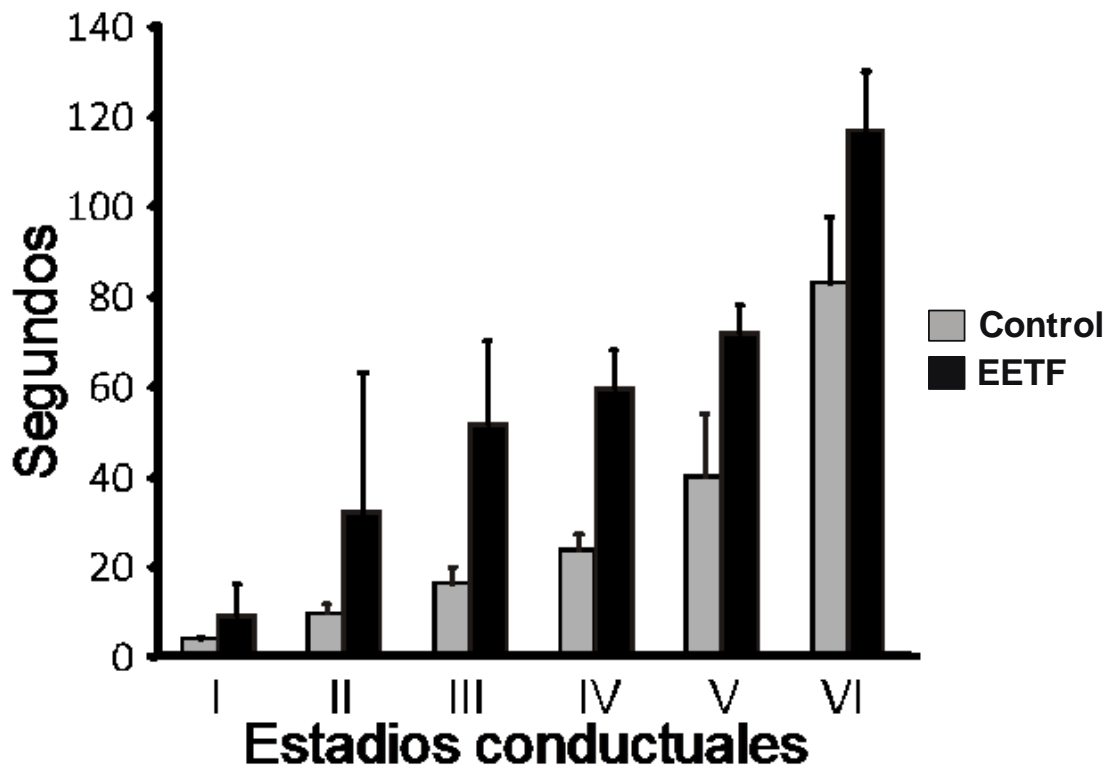


Figura 18. Duración en segundos de la postdescarga amigdalina en cada estadio conductual del KEA.

7.5. FRECUENCIA DE LA POSTDESCARGA AMIGDALINA

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de la postdescarga amigdalina en cada estadio conductual del KEA. No obstante, el grupo EETF mostró una tendencia a presentar postdescargas con mayor frecuencia, principalmente en los estadios I y II.

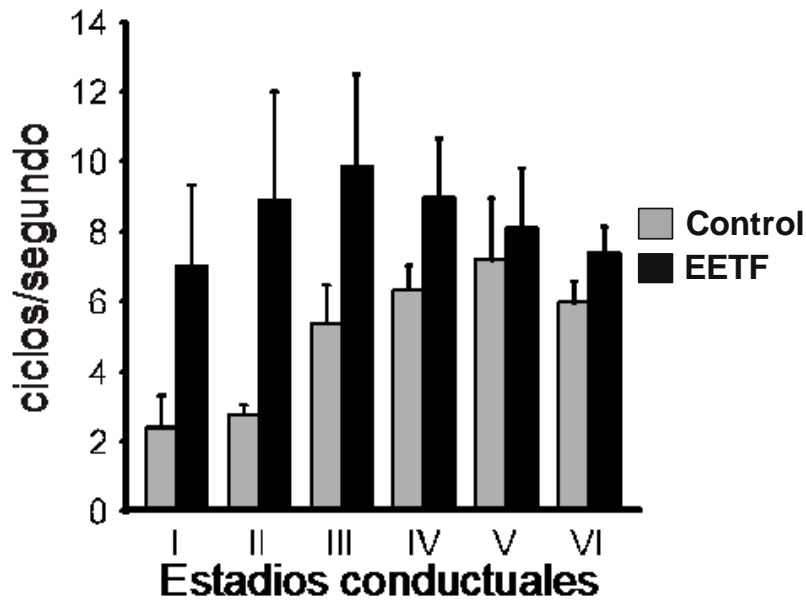


Figura 19. Frecuencia de la postdescarga amigdalina.

7.6. PRUEBA POSTKINDLING

Los resultados indicaron diferencias entre los umbrales Pre y Postkindling de cada grupo, sin embargo no se observaron diferencias significativas entre los grupos Control y EETF.

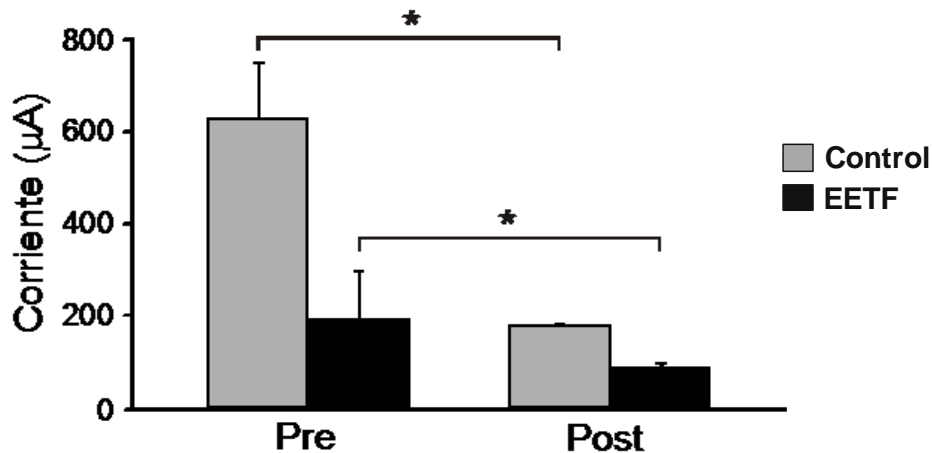


Figura 20. Umbrales Pre y Postkindling.

6.7. PODER ESPECTRAL

Durante los experimentos se observó una disminución progresiva en la amplitud del EEG sólo en el periodo postictal de los animales del grupo EETF, haciéndose cada vez más robusta conforme la evolución de los estadios conductuales del KEA y la propagación de la postdescarga al hemisferio contralateral al KEA (figura 21).

Por esta razón, los trazos EEG se agruparon de acuerdo al tipo de crisis presentado, en focales y secundariamente generalizadas.

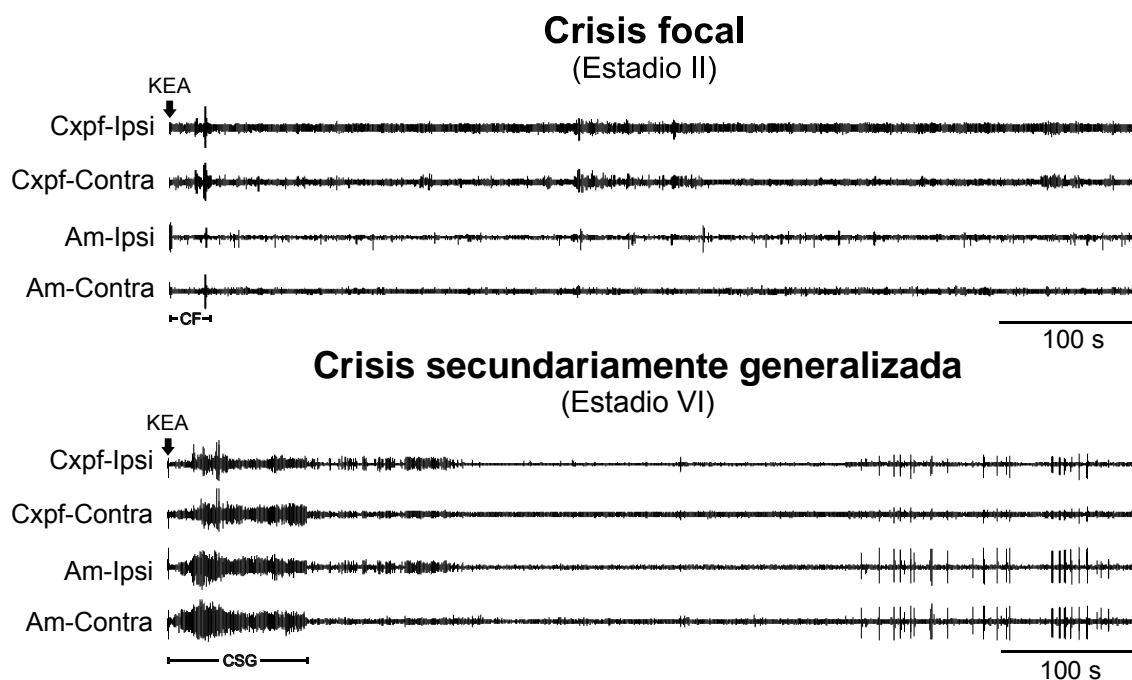


Figura 21. Arriba, trazo EEG representativo de una crisis focal y su periodo postictal. Abajo, trazo EEG representativo de una crisis secundariamente generalizada y su periodo postictal. Nótese la disminución en la amplitud del EEG del periodo postictal de la crisis secundariamente generalizada comparada con la del periodo postictal de la crisis focal. KEA, kindling eléctrico de amígdala; Cxpf, corteza prefrontal; AM, amígdala; Ipsi, ipsilateral al KEA; Contra, contralateral al KEA; CF, postdescarga de una crisis focal; CSG, postdescarga de una crisis secundariamente generalizada.

Posteriormente, para analizar los cambios específicos en los trazos EEG se obtuvieron los espectrogramas de potencia de cada trazo EEG.

El análisis cualitativo de los espectrogramas de potencia mostró una disminución del poder espectral en toda la banda de frecuencia (1–30 Hz), que además se mantuvo durante los 10 minutos de registro (figura 22).

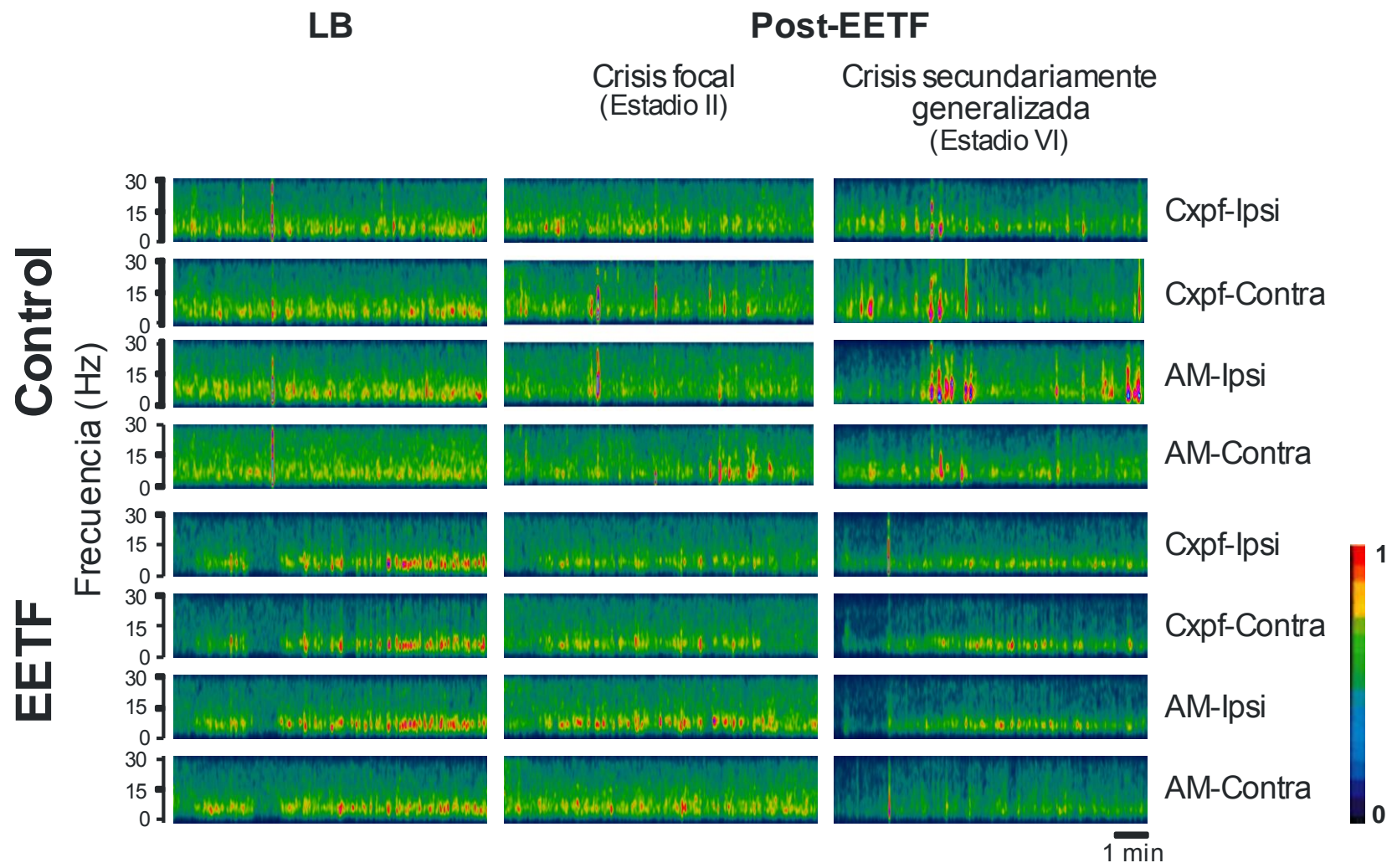


Figura 22. Espectrogramas representativos de la actividad EEG de las Cxpf y AM, ipsi y contralaterales al KEA, durante la LB y el periodo post-EETF de una crisis focal (estadio II del KEA) y una crisis secundariamente generalizada (estadio VI del KEA) de ambos grupos. Cxpf, corteza prefrontal; AM, amígdala; Ipsi, ipsilateral al KEA; Contra, contralateral al KEA.

Para observar los cambios en el tiempo del poder espectral en bandas de frecuencia específicas, se realizó el análisis cuantitativo del poder espectral.

En el periodo post-EETF de las crisis focales, se observó una disminución en el poder espectral del grupo EETF, comparado con el grupo Control y sus respectivas LB, en todas las bandas de frecuencia de todas las estructuras analizadas. Esta disminución fue más marcada en las bandas de frecuencia de 10–14 Hz y 15–30 Hz (figura 23).

En el periodo post-EETF de las crisis secundariamente generalizadas, se observó una disminución más robusta en el poder espectral del grupo EETF, comparada con las crisis focales, el grupo Control y sus LB, en todas las bandas de frecuencia y estructuras analizadas. Este efecto se observó más acentuado en las bandas de frecuencia de 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz (figura 24).

Aunado a lo anterior, durante la disminución del poder espectral en el periodo post-EETF, se observó DCP en los animales del grupo EETF, caracterizada por inmovilidad y ausencia de respuesta a estímulos externos. El grupo control también presentó DCP, no obstante, en el grupo EETF este efecto se vio más prolongado. Sin embargo, no se cuantificó la duración de la DCP.

Por otra parte, para determinar si los cambios observados en el periodo post-EETF eran de carácter transitorio, se comparó el poder espectral de las LB de ambos grupos a través de la epileptogénesis, dividiendo los espectrogramas de acuerdo al tipo de crisis presentado.

Como se aprecia en la figura 25, el análisis de las LB del grupo EETF no mostró diferencias significativas a través de la epileptogénesis. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos.

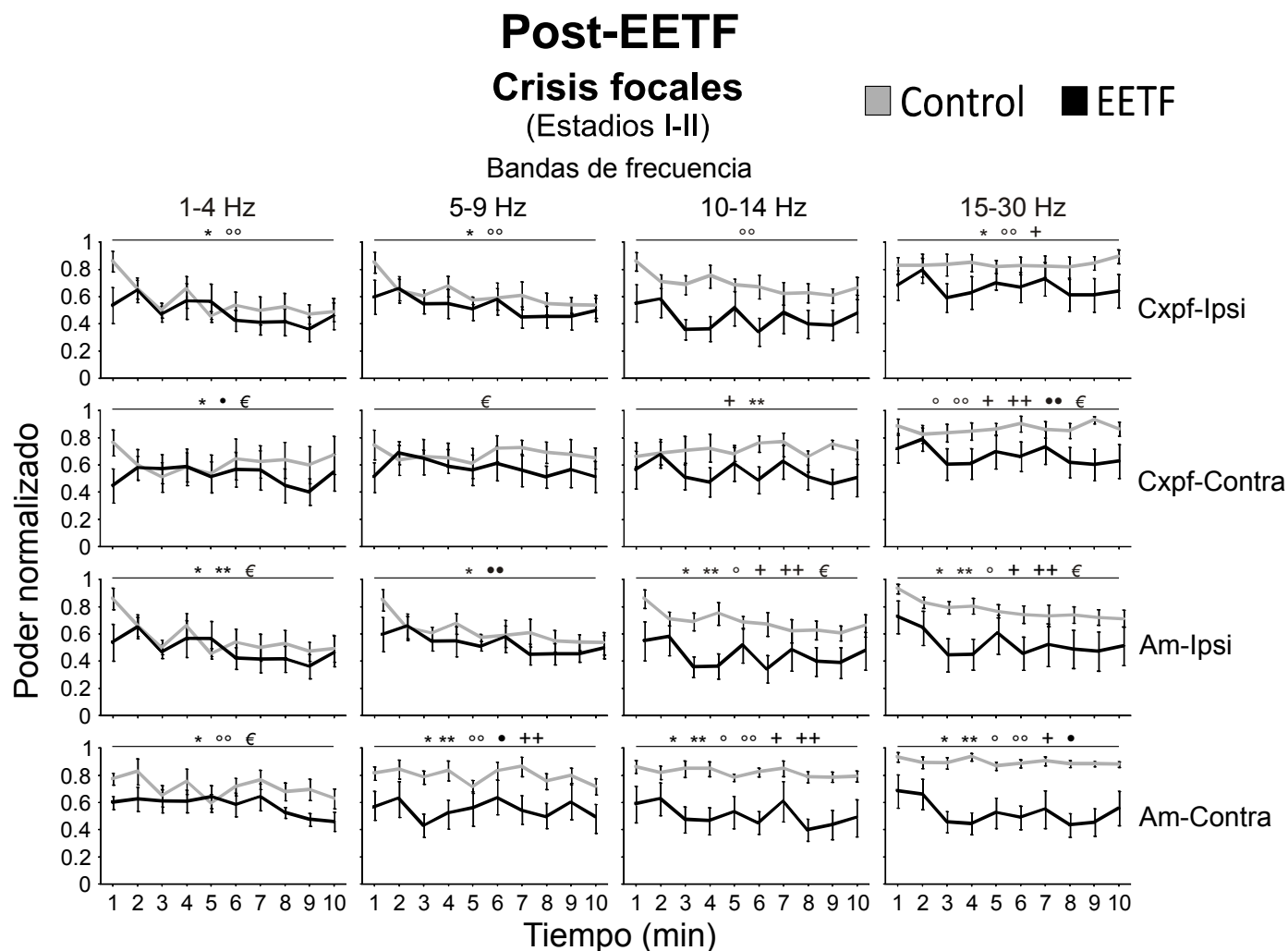


Figura 23. Comparación del poder espectral normalizado (media \pm error estándar) en las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz, durante 10 minutos del periodo post-EETF de las crisis focales. Nótese la disminución del poder espectral en el grupo EETF, comparado con el grupo Control, en las bandas de frecuencia 10-14 Hz y 15-30 Hz de todas las estructuras analizadas. Cxpf, corteza prefrontal; AM, amígdala; Ipsi, ipsilateral al KEA; Contra, contralateral al KEA. * $p < 0.05$, tiempo; ** $p < 0.05$, tiempo/condición; ° $p < 0.05$, tiempo/grupo experimental; °° $p < 0.05$, tiempo/tipo de crisis; + $p < 0.05$, condición; ++ $p < 0.05$, condición/grupo experimental; • $p < 0.05$, condición/tipo de crisis; •• $p < 0.05$, tiempo/condición/grupo experimental; € $p < 0.05$, tiempo/condición/grupo experimental/tipo de crisis.

Post-EETF Crisis secundariamente generalizadas

(Estadios III-VI)

■ Control ■ EETF

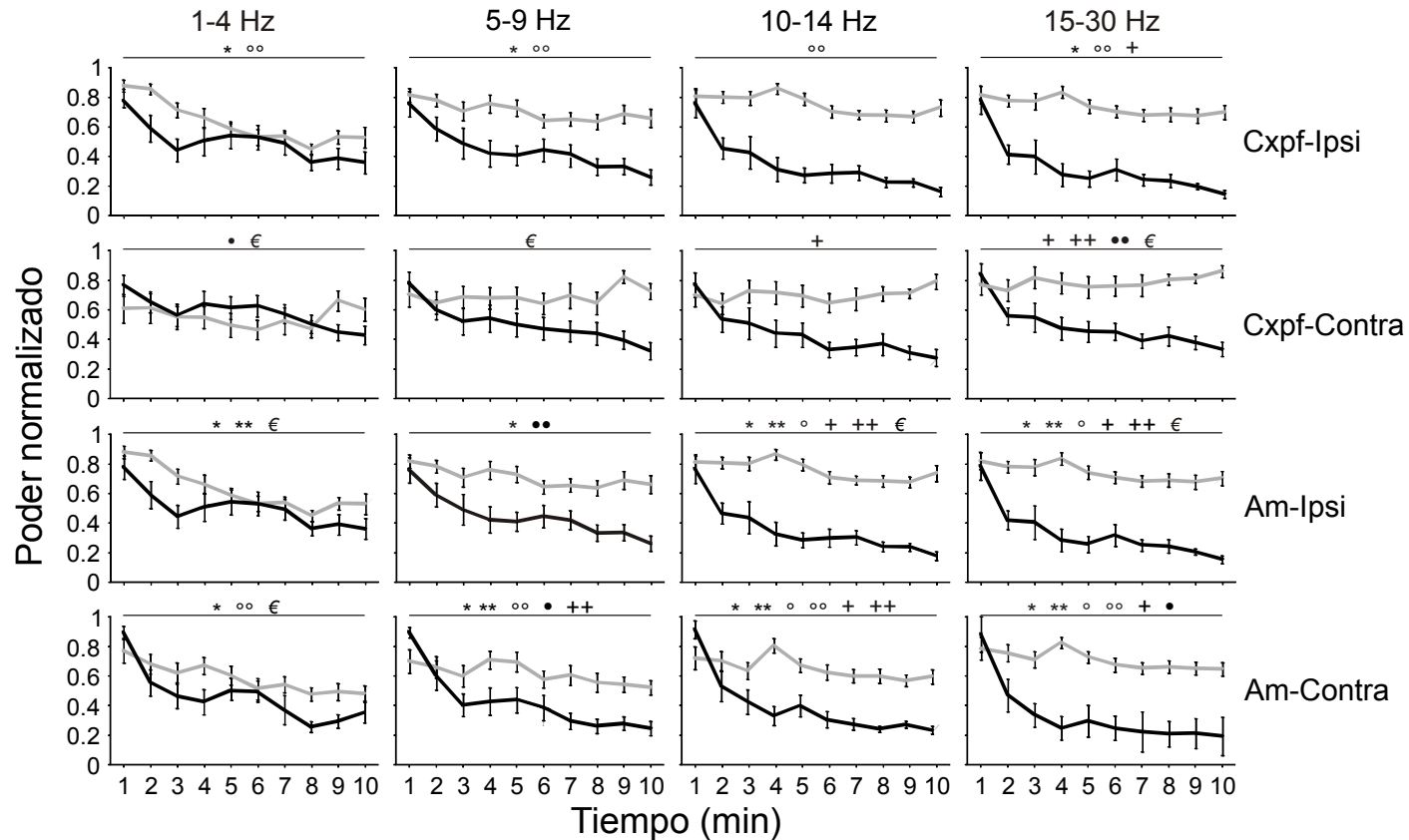


Figura 24. Comparación del poder espectral normalizado (media \pm error estándar) en las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz, durante 10 minutos del periodo post-EETF de las crisis secundariamente generalizadas. Nótese la disminución del poder espectral en el grupo EETF, comparado con el grupo Control, en las bandas de frecuencia 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz de todas las estructuras analizadas. Cxpf, corteza prefrontal; AM, amígdala; Ipsi, ipsilateral al KEA; Contra, contralateral al KEA. * $p < 0.05$, tiempo; ** $p < 0.05$, tiempo/condición; ° $p < 0.05$, tiempo/grupo experimental; °° $p < 0.05$, tiempo/tipo de crisis; + $p < 0.05$, condición; ++ $p < 0.05$; condición/grupo experimental; • $p < 0.05$, condición/tipo de crisis; •• $p < 0.05$, tiempo/condición/grupo experimental; € $p < 0.05$, tiempo/condición/grupo experimental/tipo de crisis.

LB

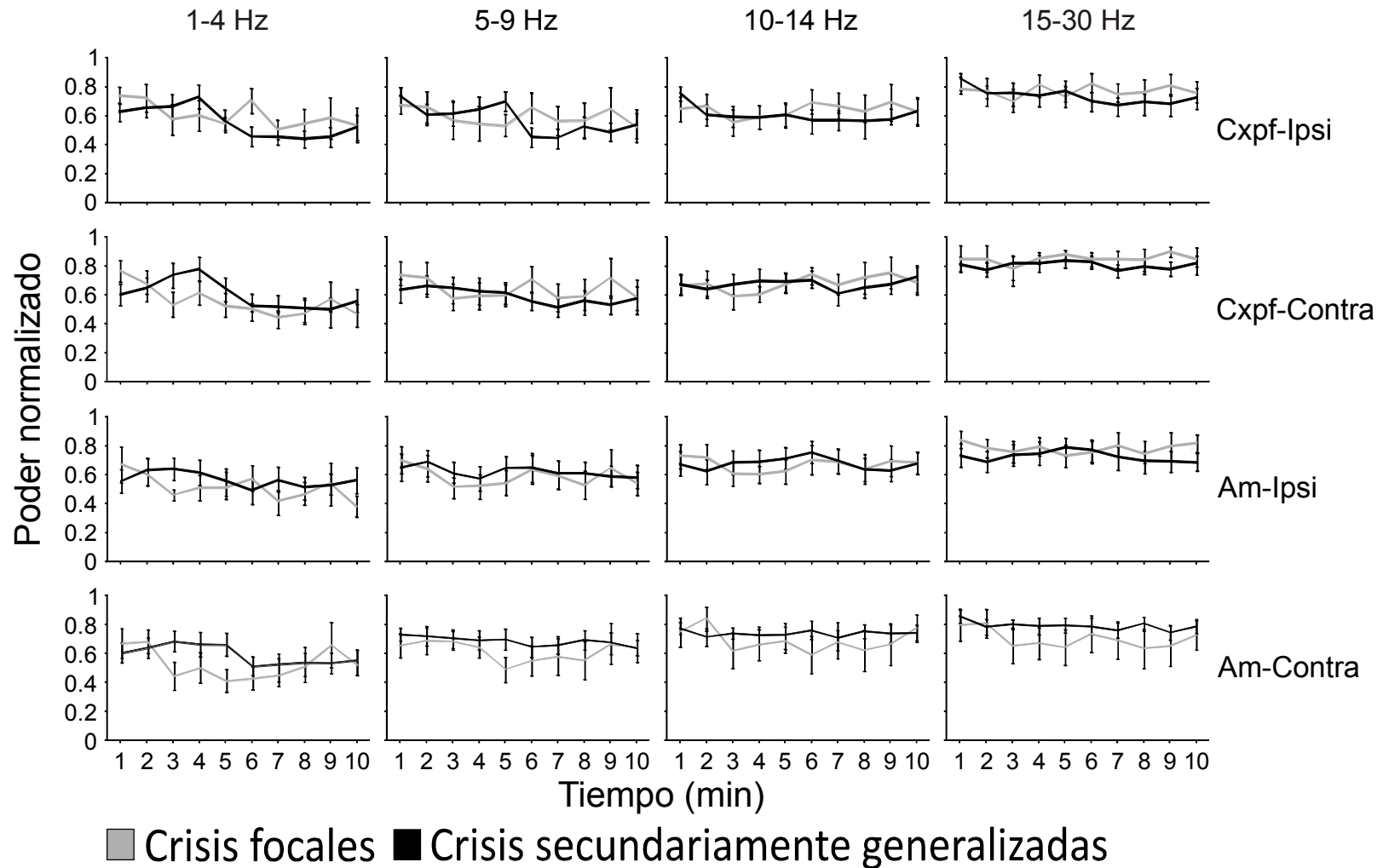


Figura 25. Comparación del poder espectral normalizado (media \pm error estándar) en las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz, durante 10 minutos del periodo post-EETF de las crisis focales y secundariamente generalizadas del grupo EETF. No se encontraron diferencias significativas. Cxpf, corteza prefrontal; AM, amígdala; Ipsi, ipsilateral al KEA; Contra, contralateral al KEA.

8. DISCUSIÓN

La EETF vía ECT provocó una disminución del poder espectral en todas las estructuras analizadas durante los 10 minutos de registro, siendo más notoria en las bandas de frecuencia altas (5-9 Hz, 10-14 Hz y 15-30 Hz) de las crisis secundariamente generalizadas.

Este resultado es consistente con lo reportado previamente por Besio y colaboradores (2011; 2013), en donde se observó que la EETF vía ECT induce desincronización interhemisférica y disminución del poder espectral en las bandas de frecuencia beta y gamma, comparado con los valores durante las crisis convulsivas generalizadas inducidas con PTZ. No obstante, las ventanas de tiempo analizadas en aquellos experimentos fueron muy cortas (30 segundos). En esta investigación se pudo comprobar que los efectos de la EETF vía ECT son sostenidos, observándose una disminución progresiva de la potencia espectral conforme pasa el tiempo de registro de 10 minutos.

Asimismo, se observó que el efecto de la EETF vía ECT sobre la actividad electrográfica es de carácter transitorio, teniendo una duración menor a 24 horas. Lo anterior podría explicar porqué no se observaron efectos antiepiléptógenos, ya que los efectos de la EETF vía ECT sobre la excitabilidad neuronal no persisten hasta el momento en el que se aplica el siguiente estímulo KEA.

Durante la disminución del poder espectral se observó un periodo prolongado de DCP. Este componente conductual podría estar indicando el mecanismo por el que la EETF vía ECT induce sus efectos.

Se ha reportado que durante el periodo postictal, ocurre una sobreactivación del SOE (Vindrola et al., 1981), que se ha encontrado causante de la supresión ictal, inmovilidad y analgesia durante la DCP (Caldecott-Hazard & Engel, 1987; Paredes et al., 1992; Fisher & Schachter, 2000; Long, Ma & Leung, 2009; Fisher & Engel, 2010).

El periodo prolongado de DCP observado en esta investigación concuerda con los resultados de otros experimentos, en donde por medio de la administración de fármacos antagonistas del SOE (Naloxona y Naltrexona), se observa una disminución en el tiempo de DCP (Cottrell & Bohus, 1987), mientras que la administración de fármacos agonistas de este sistema (Fentanil, Morfina, Meperidina y Pentazocina), produce un aumento de la duración de la DCP (Schwark, Frey & Czuczwar, 1985; Long et al., 2009).

En el mismo sentido, las manipulaciones experimentales del SOE sobre la epileptogénesis han arrojado resultados contradictorios, concluyendo por un lado que la activación de este sistema tiene efectos epileptógenos (Cain, 1989; Rocha, Ackermann & Engel, 1996), antiepileptógenos (Fernández-Guardiola, Rocha, Pellicer, Gutiérrez & Calvo, 1989) y neutros (Paredes et al., 1992).

La EETF vía ECT no tuvo efectos sobre la epileptogénesis inducida mediante el KEA, como lo mostraron los resultados sobre las estimulaciones necesarias para presentar el estadio VI, la permanencia en cada estadio conductual, la duración y frecuencia de la postdescarga y la prueba del umbral postkindling. No obstante, la EETF vía ECT mostró una tendencia a proteger contra la generalización del KEA.

Estos resultados parecen contradecir las observaciones realizadas en otros experimentos (Besio et al, 2007; 2010; 2011; 2013), en donde se reportaron efectos favorables para el control de las crisis convulsivas, sin embargo, debe de tomarse en cuenta que los mecanismos que inducen las crisis convulsivas difieren entre los modelos experimentales de epilepsia.

En primer lugar, en los experimentos en donde la actividad convulsiva se provocó con fármacos convulsivantes (penicilina, PTZ y pilocarpina), que inducen crisis convulsivas generalizadas de forma aguda, se pudieron observar los efectos de la EETF vía ECT a corto plazo, sin embargo, con estos modelos experimentales no es posible examinar sus efectos durante la instalación progresiva del foco epiléptico.

En segundo lugar, el protocolo de aplicación de la EETF difiere con el utilizado en esta investigación, en donde la EETF se aplicó de forma profiláctica, estimulando antes de que las crisis convulsivas tuvieran lugar.

Por otra parte, es primordial tomar en cuenta la diferencia entre las especies utilizadas, debido a que la penetración del estímulo eléctrico dentro del cerebro depende de múltiples variables anatómicas que le oponen resistencia eléctrica, como el grosor del cráneo y las meninges, la vascularización cerebral y el volumen del cerebro (Miniussi et al., 2013). En el caso de la rata, los parámetros efectivos para el control de las crisis convulsivas ya fueron definidos (Besio et al., 2007) y se comprobó que inducen campos eléctricos en estructuras subcorticales (Besio et al., 2011). Sin embargo, en el caso del gato no se puede asegurar que la profundidad del campo eléctrico inducido por la EETF impacte en núcleos subcorticales importantes para la propagación de las crisis, siendo ésta una de las posibles razones por las que la EETF vía ECT no causó efectos sobre la epileptogénesis.

De manera que, los resultados observados en experimentos anteriores no pueden ser comparados de forma directa con los de esta investigación.

Acorde con lo expuesto hasta aquí, futuras investigaciones deberán enfocarse a: 1) estudiar el efecto de la EETF vía ECT aplicada de forma responsiva sobre la epileptogénesis; 2) investigar los campos eléctricos inducidos por la EETF en núcleos subcorticales de gato; 3) analizar el efecto de la EETF ubicando el ECT cerca del foco epiléptico; 4) examinar los niveles extracelulares de péptidos opioides después de la EETF; y 5) observar la expresión y cuantificación de las proteínas específicas que median el efecto de la EETF vía ECT.

Cabe destacar que en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, actualmente se están efectuando nuevos experimentos en donde la EETF se aplica por dos minutos de forma responsiva al KEA, mediante un ECT ubicado

sobre el hueso temporal. Hasta el momento, los resultados han mostrado notables efectos en contra de la generalización y severidad de las crisis convulsivas, lo que ilustra la gran capacidad de la EETF vía ECT para modular la epilepsia.

Es preciso señalar que la inclusión de tecnologías no invasivas para el control de trastornos neuropsiquiátricos, principalmente la epilepsia, abrirá las puertas a una nueva generación de tratamientos que busquen eliminar los efectos adversos de las terapéuticas actualmente aprobadas y que permitan su acceso a una población cada vez más extensa, mediante la disminución de sus costos, concediendo a las personas que padecen estas enfermedades una mayor calidad de vida global.

En este sentido, la EETF vía ECT cuenta con un gran potencial para ubicarse dentro de los tratamientos antiepilépticos más eficaces. Las propiedades mostradas por los ECT exhiben grandes ventajas para el control de las CE. En los últimos años, el Dr. Walter G. Besio y su grupo de trabajo, en la Universidad de Rhode Island en Estados Unidos, se han dado a la tarea de elaborar un sistema automático de detección y estimulación para el control de las CE (Makeyev et al., 2012; Liu, 2013). Utilizando algoritmos matemáticos para la detección de las crisis convulsivas (CUSUM y GLRT), mediante los ECT es posible detectar actividad epileptiforme y poner en marcha la EETF de forma automática. Sus resultados han sido alentadores, ya que al detectar la actividad epileptiforme y poner en marcha la EETF mediante los ECT, la actividad convulsiva inducida con PTZ es disminuida y en algunos casos suprimida. Los potenciales usos clínicos del sistema automático de detección y estimulación para el control de las CE son demasiado amplios, ya que permitirá la colocación subcutánea de los ECT y del sistema de detección y estimulación, concediéndole a las personas con epilepsia vivir de forma funcional, además de que los costos que acarrearía la colocación y mantenimiento del sistema serían menores comparados con otras estimulaciones no invasivas, como la EMT o la EETCD, en donde las personas tienen que asistir crónicamente a sesiones con personal técnico especializado para la aplicación del tratamiento.

9. CONCLUSIONES

La EETF vía ECT provoca una disminución del poder espectral, sugiriendo que podría tener un efecto protector sobre la ocurrencia y severidad de crisis convulsivas subsecuentes.

Los efectos de la EETF vía ECT son de carácter transitorio, teniendo una duración menor a 24 horas.

La EETF vía ECT no modifica la epileptogénesis inducida con KEA.

La DCP durante la disminución del poder espectral inducida por la EETF, sugiere la participación del SOE como mediador de los efectos de la EETF vía ECT.

10. REFERENCIAS

- Aalbers, M., Vles, J., Klinkenberg, S., Hoogland, G., Majore, M. & Rijkers, K. (2010). Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Exp Neurol*, 230, 167-75.
- Adamec, R.E. (1990). Does Kindling Model Anything Clinically Relevant? *Biol Psych*, 27, 249-79.
- Adamec, R.E. (2000). Introduction to the special issue on kindling and behavior. *Neurosci & Biobehav*, 24, 687-9.
- Adamec, R.E., Stark-Adamec, C., Burnham, W.M., Bruun-Meyer, S., Perrin, R. & Livingston, K.E. (1981). Power spectral analysis of EEG drug response in the kindled rat brain. *Electroenceph & Clin Neurophysiol*, 52, 451-60.
- Agamanolis, D.P. (2010). Neuropathology of inherited metabolic disorders associated with seizures. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 111-19). Reino Unido: Springer Reference.
- Alonso-DeFlorida, F. & Delgado, J.M.R. (1958). Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdale. *Am. J Physiol*, 193, 223-9.
- Anschel, D.J., Pascual-Leone, A. & Holmes, G.L. (2003). Anti-kindling effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett*, 351, 9-12.
- Badawy, R.A.B., Harvey, A. & Mcdonell, R.A.L. (2009a). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 1. *J of Clin Neurosci*, 16, 355-65.
- Badawy, R.A.B., Harvey, A. & Mcdonell, R.A.L. (2009b). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – Part 2. *J of Clin Neurosci*, 16, 485-500.
- Bahi-Buisson, N. (2010). En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 79-93). Reino Unido: Springer Reference.
- Bartolini, E., Bell, G.S. & Sander, J.W. (2011). Multicultural challenges in epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 20, 428-434.
- Benerjee, P.N., Filippi, D. & Hauser, W.A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy – A review. *Epilepsy Res*, 85, 31-45.

- Berény, A., Belluscio, M., Mao, D. & Buzsáki, G. (2012). Closed-Loop Control of Epilepsy by Transcranial Electrical Stimulation. *Science*, 337, 735-7.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordii, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-85.
- Berg, T.T. (2010). Epilepsies. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 5-9). Reino Unido: Springer Reference.
- Bertram, E.H. & Cornett, J. (1993). The ontogeny of seizures in a rat model of limbic epilepsy: evidence for a kindling process in the development of chronic spontaneous seizures. *Brain Res*, 625, 295-300.
- Bertram, E.H. (2007). The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*, 48 (2), 65-74.
- Bertram, E.H., Zhang, D.X., Mangan, P., Fountain, N. & Rempe, D. (1998). Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res*, 32, 194-205.
- Besio, W.G. & Prasad, A. (2006). Analysis of skin-electrode impedance using concentric ring electrode. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 6414-7.
- Besio, W.G., Cuellar-Herrera, M., Luna-Munguía, H., Orozco-Suárez, S. & Rocha, L. (2013). Effects of transcranial focal electrical stimulation alone and associated with a sub-effective dose of diazepam on pilocarpine-induced status epilepticus and subsequent neuronal damage in rats. *Epilepsy Behav*, 28 (3), 432-6.
- Besio, W.G., Gale, K.N. & Medvedev, A.V. (2010). Possible therapeutic effects of transcutaneous electrical stimulation via concentric ring electrodes. *Epilepsia*, 51 (3), 85-7.
- Besio, W.G., Hadidi, R., Mekeyev, O., Luna-Munguía, H. & Rocha, L. (2011). Electric Fields in Hippocampus Due to Transcranial Focal Electrical Stimulation via Concentric Ring Electrodes. *33rd Ann Int Conf IEEE EMBS*, 5488-91.

- Besio, W.G., Koka, K. & Cole, A.J. (2007). Effects of noninvasive transcutaneous electrical stimulation via concentric ring electrodes on pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsia*, 48 (12), 2273-9.
- Besio, W.G., Liu, X., Wang, L., Medvedev, A.V. & Koka, K. (2011). Transcutaneous focal electrical stimulation via concentric ring electrodes reduces synchrony induced by pentylentetrazole in beta and gamma bands in rats. *Int J Neural Syst*, 21 (2), 139-49.
- Besio, W.G., Martínez-Juárez, I.E., Makeyev, O., Gaitanis, J.N., Blum, A.S., Fisher, R.S. & Medvedev, A.V. (2014). High-Frequency Oscillations Recorded on the Scalp of Patients with Epilepsy using Tripolar Concentric Ring Electrodes. *IEEE J Translat Eng Health & Med*, 2168-2372.
- Besio, W.G., Mekeyev, O., Mdvedev, A. & Gale, K. (2013). Effects of transcranial focal electrical stimulation via tripolar concentric ring electrodes on pentylentetrazole-induced seizures in rats. *Epilepsy Res*, 105 (1-2), 42-51.
- Besio, W.G., Sharma, V. & Spaulding, J. (2010). The effects of concentric ring electrode electrical stimulation on rat skin. *Ann Biomed Eng*, 38 (8), 1111-8.
- Blumenfeld, H., Varghese, G.I., Purcaro, M.J., Motelow, J.E., Enev, M., McNally, K.A., Levin, A.R., Hirsch, L.J., Tikofsky, R., Zubal, I.G., Paige, A.L. & Spencer, S.S. (2009). Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain*, 132, 999-1012.
- Blumer, D., Davies, K., Alexander, A. & Morgan, S. (2001). Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy & Behav*, 2, 466-72.
- Boon, P., Vonck, K., De Herdt, V., Van Dycke, A., Goethals, M., Goossens, L., Van Zandijcke, M., De Smedt, T., Dewaele, I., Achten, R., Wadman, W., Dewaele, F., Caemaert, K. & Van Roost, D. (2007). Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, 48, 1551–1560.
- Boucsein, K., Weniger, G., Mursch, K., Steinhoff, B.J. & Irle, E. (2001). Amygdala lesion in temporal lobe epilepsy subjects impairs associative learning of emotional facial expressions. *Neuropsychol*, 39, 231-6.
- Brailowsky, S. (1995). Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. México: Fondo de Cultura Económica.

- Brailowsky, S. (1999). *Epilepsia. Enfermedad sagrada del cerebro*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Brandt, C., Ebert, U. & Löscher, W. (2004). Epilepsy induced by extended amygdala-kindling in rats: lack of clear association between development of spontaneous seizures and neuronal damage. *Epilepsy Res*, 62, 135-56.
- Brocke, J., Irlbacher, K., Hauptmann, B., Voss, M. & Brandt, S.A. (2005). Transcranial magnetic and electrical stimulation compared: Does TES activate intracortical neuronal circuits? *Clin Neurophysiol*, 116, 2748-56.
- Buchhalter, J.R. (2010). Epileptic syndromes. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 17-22). Reino Unido: Springer Reference.
- Cain, D.P. (1989). Excitatory neurotransmitters in kindling: Excitatory amino acid, cholinergic, and opiate mechanisms. *Neurosci & Behav Rev*, 13, 269-76.
- Caldecott-Hazard, S. & Engel, J. (1987). Limbic postictal events: Anatomical substrates and opioid receptor involvement. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 11, 389-418.
- Calvo-Merino, B. & Haggard, P. (2004). Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. *Rev Neurol*, 38 (4), 374-80.
- Cargaro, A.C., Sakamoto, A.C., Bianchin, M.M., Geraldi, C.V.L., Scorsi-Rosset, S., Coimbra, E.R., Carlotti, C.G., Assirati, J.A. & Velasco, T.R. (2013). Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 27, 461-9.
- Castro-Vale, I., de Sousa, L., Tavares, M.A. & Coelho, R. (2002). Knowing the amygdala: its contribution to psychiatric disorders. *Rev Port Psicossom*, 4 (1), 173-86.
- Cavazos, J.E. & Sutula, T.P. (1990). Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain Res*, 527, 1-6.
- Cavazos, J.E., Das, I. & Sutula, T.P. (1994). Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: Evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci*, 14 (5), 3106-21.
- Comisión de clasificación y terminología de la ILAE. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-99.

- Contreras, D. (2000). Modelos experimentales de epilepsia. *Rev Neurol*, 30, 370-6.
- Cottrell, G.A. & Bohus, B. (1987). Immediate and long-term effects of opiate antagonists on postictal behavior following amygdala kindling in the rat. *Eur J Pharmacol*, 141, 417-21.
- Coulter, D.A., McIntyre, D.C. & Löscher, W. (2002). Animal models of limbic epilepsies: what can they tell us? *Brain Pathol*, 12 (2), 240-56.
- Csernasky, J.G., Mellentin, J., Beauclair, L. & Lombrozo, L. (1988). Mesolimbic dopaminergic supersensitivity following electrical kindling of the amygdale. *Biol Psych*, 23, 285-94.
- de Andrade, D.C., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M.J. & Bouhassira, D. (2010). Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*, 152 (2), 320-6.
- de Boer, H.M., Mula, M., Sander, J.W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behav.* 12, 540-6.
- de Lanerolle, N.C. & Lee, T.S. (2005). New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 7 (2), 190-203.
- de Quintana-Schmidt, C., Pascual-Sedano, B., Álvarez-Holzapfel, J., Gironell, A., Leidinger, A., Benito, N., Rodríguez-Rodríguez, R. & Molet-Teixidó, J. (2014). Complicaciones relacionadas con dispositivos implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estimulación cerebral profunda. Estudio de una serie de 124 pacientes durante 16 años. *Rev Neurol*, 59, 49-56.
- Domínguez-Carral, J., García-Peñas, J.J., Pérez-Jiménez, M.A., Fournier-Del Castillo, M.C., Carreras-Sáez, I. & Jiménez-Echeverría, S. (2013). Epilepsia mioclónica benigna del lactante: evolución natural y pronóstico neurocognitivo y conductual. *Rev Neurol*, 58, 97-102.
- Donnadieu, F.R. (Ed.). (2007). Epilepsia. México: Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud.
- Du, F., Whetsell, W.O., Abou-Khalil, B., Blumenkopf, B., Lothman, E.W. & Scharez, R. (1993). Preferential neuronal loss in layer III of the enthorinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 16, 223-33.

- Ebert, U. & Ziemann, U. (1999). Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett*, 273, 155-8.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E.M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, 74, 266-75.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E.M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, 74, 266-75.
- Ehlers, C.L. & Koob, G.F. (1985). Locomotor behavior following kindling in three different brain sites. *Brain Res*, 326, 71-9.
- Elger, C.E. & Schmidt, D. (2008). Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behav*, 12, 501-39.
- Engel, J. & Pedley, T.A. (2008). *Epilepsy: A comprehensive textbook*. 2ª Edición.
- Engel, J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 70, 5-10.
- Engel, J. (2010). Epileptic seizures. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 11-15). Reino Unido: Springer Reference.
- Escobar, A. (2007). Epilepsia. Anomalías del desarrollo cerebral y esclerosis del asta de Amón asociadas a epileptogénesis. ¿Cuál es su relevancia? *Rev Mex Neurosci*, 8 (2), 163-9.
- Espínola-Nudurille, M., Crail-Melendez, D. & Sánchez-Guzmán, M.A. (2013). Stigma experience of people with epilepsy in Mexico and views of health care providers. *Epilepsy and Behavior*, 32, 162-9.
- Espinosa-Jovel, C.A. & Sobrino-Mejía, F.E. (2014). Aproximación clínica a una primera crisis epiléptica en adultos. *Rev Neurol*, 58, 365-74.
- Faria, P., Fregni, F., Sebastião, F., Dias, A.I. & Leal, A. (2012). Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: Preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 25, 417-25.

- Fernández-Guardiola, A. (1989). General discussion. En Wada, J.A. (Ed.) *KINDLING 4* (pp. 468-9). EEUU: Plenum Press
- Fernández-Guardiola, A., Martínez, A., Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madriral, V.M., Martínez-Vargas, D. & Fernández-Mas, R. (1999). Vagus Nerve Prolonged Stimulation in Cats: Effect on Epileptogenesis (Amygdala Electrical Kindling): Behavioral and Electrographic Changes. *Epilepsia*, 40 (7), 822-9.
- Fernández-Guardiola, A., Martínez, C.A., de Gortari, P. & Fernández-Mas, F. (1996). La activación progresiva del sistema límbico (kindling): un modelo de aprendizaje y plasticidad cerebral. *Salud Mental*, 19, 22-9.
- Fernández-Guardiola, A., Rocha, L., Pellicer, F., Gutiérrez, R. & Calvo, J.M. (1989). Massed amygdaloid kindling in encéphale isolé cats: Its facilitation by naloxone. *Epilepsy Res*, 4, 55-62.
- Fernández-Mas, R., Martínez, A., Gutiérrez, R. & Fernández-Guardiola, A. (1992). EEG frequency and time domain mapping study of the cortical projections of temporal lobe amygdala afterdischarge during kindling in the cat. *Epilepsy Res*, 13, 23-34.
- Fernández-Mas, R., Valdés-Cruz, A., Martínez, A., Magdaleno-Madriral, V.M., Almazán-Alvarado, S., Martínez-Vargas, D. & Fernández-Guardiola, A. (1998). Visualización gráfica de las transiciones de las fases del sueño en el hombre: Métodos de representación tridimensional. *Salud Mental*, 21, 27-32.
- Fisher, R.S. & Engel, J. (2010). Definition of the postictal state: When does it start and end? *Epilepsy & Behav*, 19, 100-4.
- Fisher, R.S. & Schachter, S.C. (2000). The postictal state: A neglected entity in the management of epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 1, 52-9.
- Fisher, R.S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev*, 14, 245-78.
- Fisher, R.S. (2014). Commentary: ILAE definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55(4), 492-3.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J.Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the ILAE and the IBE. *Epilepsia*, 46(4), 470-2.

- Fornai, F., Ruffoli, R., Giorgi, F.S. & Paparelli, A. (2011). The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*, 33 (12), 2169-78.
- Fukada, M., Hino, H., Suzuki, Y., Takahashi, H., Morimoto, T. & Ishii, E. (2013). Postnatal interleukin-1 β enhances adulthood seizure susceptibility and neuronal cell death after prolonged experimental febrile seizures in infantile rats. *Acta Neurol Belg*.
- García-Contreras, F., Constantino-Casas, P., Castro-Ríos, A., Nevárez-Sida, A., Estrada-Correa, G.C., Rivera, F.C., Guzman-Caniupan, J., Torres-Arreola, L.P., Contreras-Hernández, I. Mould-Quevedo, J. & Gauño-Espinosa, J. (2006). Direct medical costs for partial refractory epilepsy in Mexico. *Arch of Med Res*, 37, 376-83.
- García-Morales, I., Gil-Nagel, A., de Rosendo, J. & Torres-Falcón, A. (2014). Alteraciones del sueño y calidad de vida en la epilepsia parcial refractaria: resultados del estudio SLEEP. *Rev Neurol*, 58 (4), 152-60.
- García-Peñas, J.J., Fournier-Del Castillo, M.C. & Domínguez-Carral, J. (2014). Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol*, 58 (supl 1), S37-42.
- Gavrilovici, C., D'Alfonso, S., Dann, M. & Poulter, M.O. (2006). Kindling-induced alteration in GABAA receptor-mediated inhibition and neurosteroid activity in the rat piriform cortex. *Europ J Neurosci*, 24, 1373-84.
- Gloor, P. (1975). Physiology of limbic system. *Adv in Neurol*, 11, 27-55.
- Gloor, P., Quesney, L.F. & Zumstein, H. (1977). Pathophysiology of generalized epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43, 79-94.
- Goddard, G.V. (1964). Amygdaloid stimulation and learning in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 58, 23-30.
- Goddard, G.V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214, 1020-1.
- Goddard, G.V. (1983). The kindling model of epilepsy. *Trends Neurosci*, 6, 275-9.
- Goddard, G.V., McIntyre, D.C. & Leech, C.K. (1969). A permanent change function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25, 295-330.

- Gómez-Alonso, J. & Bellas-Lamas, P. (2011). Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada? *Rev Neurol*, 52, 541-7.
- Hannesson, D.K. & Corcoran, M.E. (2000). The mnemonic effects of kindling. *Neurosci and Behav Rev*, 24, 275-51.
- Hervás-Navidad, M.R., Altuzarra-Corral, A., Lucena-Martín, J.A., Castañeda-Guerrero, M., Vela-Yebra, R. & Sánchez-Álvarez, J.C. (2002). Defectos del campo visual en la cirugía resectiva de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*, 34, 1025-1030.
- Izquierdo, A.Y. (2005). Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. *Emergencias*, 17, S68-S73.
- Jeffrey, M., Lang, M., Gane, J., Chow, E., Wu, C. & Zhang, L. (2014). Novel anticonvulsive effects of progesterone in a mouse model of hippocampal electrical kindling. *Neurosci*, 17, 65-75.
- Jiménez, I., Mora, O., Uribe, C.S., Isaza, R., Sánchez, J.L., Muñoz, A. & Cornejo, W. (1991). Factores de riesgo en epilepsia. Estudio epidemiológico de casos y controles. Recuperado el 5 de mayo de 2014, de la página URL: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1991-02-.html>
- Kadiyala, S.B., Papandrea, D., Herron, B.J. & Ferland, R.J. (2014). Segregation of seizure traits in C57 black mouse substrains using the repeated-flurothyl model. *PLoS One*, 9 (3), e90506.
- Kalynchuk, L.E. (2000). Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy. *Neurosci and Behav Rev*, 24, 691-704.
- Kalynchuk, L.E., Pinel, J.P.J. & Meaney, M.J. (2006). Serotonin receptor binding and mRNA expression in the hippocampus of fearful amygdale-kindled rats. *Neurosci Lett*, 396, 38-43.
- Kamida, T., Kong, S., Eshima, N., Abe, T., Fujiki, M. & Kobayashi, H. (2011). Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res*, 217, 99-103.

- Kim, D.W., Lee, S., Chung, S., Cheong, H., Jung, K. & Behalf, O. (2014). Clinical characteristics of patients with treated epilepsy in Korea: A nationwide epidemiologic study. *Epilepsia*, 55(1), 67-75.
- Koka, K. & Besio, W.G. (2007). Improvement of spatial selectivity and decrease of mutual information of tri-polar concentric ring electrodes. *J Neurosci Meth*, 165, 216-22.
- Kotagal, P. (2011). Neurostimulation: Vagus Nerve Stimulation and Beyond. *Semin Ped Neurol*, 19, 186-94.
- Kovac, S. & Walker, M.C. (2013). Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides*, 47, 467-75.
- Kovács, Z., Dobolyi, A., Juhász, G. & Kékesi, K.A. (2014). Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res Bull*, 104C, 7-18.
- Kwan, P. & Brodie, M.J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New Engl J Med*, 342 (5), 314-19.
- Lang, B. & Hart, Y. (2010). Autoimmune epilepsy. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 153-64). Reino Unido: Springer Reference.
- Leach, M.J., Marden, C.M., Miller, A.A., O'Donnell, R.A. & Weston, S.B. (1985). Changes in cortical amino acids during electrical kindling in rats. *Neuropharmacol*, 24 (10), 937-40.
- Lefaucheur, J.P. (2008). Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clinic Neurophysiol*, 119, 2179-84.
- Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M.A., Porschka, H., Löscher, W., Paulus, W. & Tergau, F. (2006). Anticonvulsant Effects of Transcranial Direct-current Stimulation (tDCS) in the Rat Cortical Ramp Model of Focal Epilepsy. *Epilepsia*, 47 (7), 1216-24.
- Liu, X. (2013). A Comparison of Tripolar Concentric Ring Electrodes to Disc Electrodes and an Egg Real-Time Seizure Detector Design. Tesis de doctorado no publicada. University of Rhode Island, Kingston, Estados Unidos.

- Long, J.J.; Ma, J. & Leung, L.S. (2009). Behavioral depression induced by an amygdala seizure and opioid fentanyl was mediated through the nucleus accumbens. *Epilepsia*, 50 (8), 1953-61.
- López-Hernández, E., Bravo, J. & Solís H. (2005). Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación: Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. *Rev Fac Med UNAM*, 48, 201-9.
- López-Pérez, S.J., Ureña-Guerrero, M.E. & Morales-Villagrán, A. (2010). Monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic model. *Brain Res*, 1317, 246-56.
- Löscher, W. (1997). Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol.* 53, 239-258.
- Löscher, W. (2006). Animal models of drug-refractory epilepsy. En Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshé, S. (Eds.). *Models of seizures and epilepsy*. Estados Unidos: Academic Press.
- Löscher, W., Jäckel, R. & Czuczwar, S.J. (1986). Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? *Exp Neurol*, 93, 211-26.
- Löscher, W., Schwartz-Porsche, D., Frey, D. & Schmidt, D. (1985). Evaluation of epileptic dogs as an animal model of human epilepsy. *Arzneimittelforschung*, 35 (1), 82-7.
- Louis, E.D., Williamson, P.D., Darcey, T.M. (1987). Experimental models of chronic focal epilepsy: a critical review of four models. *Yale J Biol & Med*, 60, 255-72.
- Magdaleno-Madrigal, V.M., Valdés-Cruz, A., Martínez-Vargas, D., Almazán-Alvarado, S. & Fernández-Mas, R. (2014). Effect of vagus nerve stimulation on electrical kindling in different stages of seizure severity in freely moving cats. *Epilepsy Res*, 108, 81-9.
- Magdaleno-Madrigal, V.M., Valdés-Cruz, A., Martínez-Vargas, D., Martínez, A., Almazán, S., Fernández-Mas, R. & Fernández-Guardiola, A. (2002). Effect of Electrical Stimulation of the Nucleus of the Solitary Trac on the Development of Electrical Amygdaloid Kindling in the Cat. *Epilepsia*, 43 (9), 964-9.
- Makeyev, O., Liu, X., Luna-Munguía, H., Rogel-Salazar, G., Mucio-Ramírez, S., Liu, Y., Sun, Y.L., Kay, S.M. & Besio, W.G. (2012). Toward a noninvasive

automatic seizure control system in rats with transcranial focal stimulations via tripolar concentric ring electrodes. *IEEE Trans neural Syst Rehabil Eng*, 20 (4), 422-31.

Makeyev, O., Liu, X., Wang, L., Zhu, Z., Taveras, A., Troiano, D., Medvedev, A.V. & Besio, W.G. (2012). Feasibility of recording high frequency oscillations with tripolar concentric ring electrodes during pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 4599-602.

Marosi, E. (2008). *Electroencefalografía de la A a la Z*. México: Universidad Nacional Autónoma de México.

Martínez-Domínguez, S., Labrada-Abella, J., Pedrós-Roselló, A., López-Gomáriz, E. & Tenías-Burillo, J.M. (2013). Enfermedad mental, rasgos de personalidad y calidad de vida en epilepsia: estudio control de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias. *Rev Neurol*, 56, 608-14.

Matveeva, E.A., Davis, V.A., Whiteheart, S.W., Vanaman, T.C., Gerhardt, G.A. & Slevin, J.T. (2012). Kindling-induced asymmetric accumulation of hippocampal 7S SNARE complexes correlates with enhanced glutamate release. *Epilepsia*, 55 (1), 157-67.

McIntyre, D.C. & Chew, G.L. (1986). Power spectral analysis of electroencephalographic activity in kindled rats. *Exp Neurol*, 92, 261-6.

McIntyre, D.C. & Racine, R.J. (1986). Kindling mechanisms: Current progress on an experimental epilepsy model. *Prog Neurobiol*, 27, 1-12.

Medina, M.T., Durón, R.M., Martínez, L., Osorio, J.R., Estrada, A.L., Zúñiga, C., Cartagena, D., Collins, J.S. & Holden, K.R. (2005). Prevalence, incidence and etiology of epilepsies in rural Honduras: The Salamá study. *Epilepsia*, 46 (1), 124-31.

Meguro, R. Lu, J., Gavrilovici, C. & Poulter, M.O. (2004). Static, transient and permanent organization of GABA_A receptor expression in calbindin-positive interneurons in response to amygdale kindled seizures. *J Neurochem*, 91, 144-54.

Miniussi, C., Harris, J.A. & Ruzzoli, M. (2013). Modeling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci and Behav Rev*, 37, 1702-12.

- Miranda, H. & Godoy, J. (2006). Epileptogénesis del lóbulo temporal. Recuperado el 19 de mayo de 2014, de la URL: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2006/epileptogenesis.pdf>
- Mirsky, M.A., Rossell, L.A., Terry, J.B. & Fisher, R.S. (1997). Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res*, 28, 89–100.
- Mishra, P.K., Dailey, J.W., Reigel, C.E. & Jobe, P.C. (1989). Audiogenic convulsions in moderate seizure genetically epilepsy-prone rats (GEPR-3s). *Epilepsy Res*, 3 (3), 191-8.
- Morimoto, K. (1989). Seizure-triggering mechanisms in the kindling model of epilepsy: Collapse of GABA-mediated inhibition and activation of NMDA receptors. *Neurosci & Biobehavior Rev*, 13, 253-60.
- Morimoto, K., Fahnestock, M., Racine, R.J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol*. 73, 1-60.
- Musto, A.E., Samii, M.S. & Hayes, J.F. (2009). Different phases of afterdischarge during rapid kindling procedure in mice. *Epilepsy Res*, 85, 199-205.
- Nagao, T., Avoli, M. & Gloor, P. (1994). Interictal discharges in the hippocampus of rats with long-term pilocarpine seizures. *Neurosci Lett*, 174, 160-4.
- Oka, E., Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., Murakami, N., Kobayashi, K. & Ogino, T. (2006). Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: A population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*, 47 (3), 626-30.
- Olivares-Romero, J. (2013). La epilepsia en el cine. *Rev Neurol*, 57, 79-86.
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2012). Epilepsy. Recuperado el 9 de septiembre de 2013, de la página URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Ono, K., Baba, H., Mori, K., & Sato, K. (1980). EEG activities during kindling in frog. *Int J Neurosci*, 11, 9-15.
- Orsini, C.A. & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neurosci and Biobehav Rev*, 36, 1773-802.

- Paredes, R.G., Manero, M.C., Haller, A.E., Alvarado, R. & Agmo, A. (1992). Sexual behavior enhances postictal behavioral depression in kindled rats: Opioid involvement. *Beh Brain Res*, 52, 175-82.
- Pascual-Leone, A. & Tormoz-Muñoz, J.M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de modulación de redes neuronales específicas. *Rev Neurol*, 46 (1), S3-S10.
- Pastor, J., Sola, R.G., Vega-Zelaya, L., Garnés, O. & Ortega, G.J. (2014). Conectividad funcional y redes complejas en el estudio de la epilepsia focal. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Neurol*, 58, 411-9.
- Pell, G., Roth, Y. & Zangen, A. (2011). Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol*, 93, 59-98.
- Pérez, E.R. (2010). Estimulación cerebral profunda: posibles aplicaciones en los trastornos adictivos. *Trastornos Adictivos*, 12, 144-147.
- Peterchev, A.V., Wagner, T.A., Miranda, P.C., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lisanby, S.H., Pascual-Leone, A. & Bikson, M. (2012). Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. *Brain Stim*, 5, 435-53.
- Peterson, D.W., Collins, J.F. & Bradford, H.F. (1983). The kindled amygdala model of epilepsy: Anticonvulsant action of amino acid antagonists. *Brain Res*, 275, 169-72.
- Picot, M., Baldy-Moulinier, M., Daurés, J., Dujols, P. & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49 (7), 1230-8.
- Pitkänen, A. & Sutula, T.P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet Neurol*, 1, 173-181.
- Pitkänen, A., Tuunanen, J., Kälviäinen, R., Partanen, K. & Salmenperä, T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 32, 233-53.

- Racine, R.J. (1972a). Modification of seizure activity by electrical stimulation I. After-discharge threshold. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, 38, 269-79.
- Racine, R.J. (1972b). Modification of seizure activity by electrical stimulation II. Motor seizure. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, 32, 281-94.
- Racine, R.J. (1975). Modification of seizure activity by electrical stimulation. Cortical areas. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, 38, 1-12.
- Ramachandran, V.S. (2002). *Encyclopedia of the human brain*. Estados Unidos: Academic Press.
- Rektor, I., Kuba, R. & Brázdil, M. (2002). Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: An SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43 (3), 253-62.
- Rial, R.V. & Gonzalez, J. (1978). Kindling effect in the reptilian brain: motor and electrographic manifestations. *Epilepsia*, 19, 581-589.
- Rocha, L., Ackermann, R.F. & Engel, J.Jr. (1996). Effects of chronic morphine pretreatment on amygdaloid kindling development, postictal seizure and suppression and benzodiazepine receptor binding in rats. *Epilepsy Res*, 23, 225-33.
- Roguel-Salazar, G., Luna-Munguía, H., Stevens, K.E. & Besio, W.G. (2013). Transcranial focal electrical stimulation via tripolar concentric ring electrodes does not modify the short- and long-term memory formation in rats evaluated in the novel object recognition test. *Epilepsy Behav*, 27 (1), 154-8.
- Rossiñol, A., Molina, I., Rossiñol, T. & Garcia-Mas, A. (2013). Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis, la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol*, 57, 17-24.
- Ruffoli, R., Giogi, F.S., Pizzanelli, C., Murri, L., Paparelli, A. & Fornai, F. (2011). The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat*, 42, 288-296.
- Rutecki, P. (1990). Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 31 (2), 1-6.
- Saidón, P.C. (2002). Bases farmacológicas de la terapéutica antiepiléptica. Recuperado el 9 de septiembre de 2014, de la URL:

<http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/04/farmacologia-de-los-farmacos-anticonvulsivantes.pdf>

- Saillet, S., Langlois, M., Feddersen, B., Minotti, L., Vercueil, L., Chabardès, S., David, O., Depaulis, A., Deransart, C. & Kahane, P. (2009). Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord*, 11 (2), 100-12.
- Santiago-Rodríguez, E., Cárdenas-Morales, L., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A., Porrás-Kattz, E. & Hernández, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*, 17, 677-83.
- Sato, M., Racine, R.J. & McIntyre, D.C. (1990). Kindling: Basic mechanisms and clinical validity. *Electroencephalograph and Clinic Neurophysiol*, 76, 459-72.
- Sato, S., Dreifuss, F.E. & Penry, J.K. (1976). Prognostic factors in absence seizures. *Neurology*, 26(8), 788-96.
- Sayin, U., Osting, S., Rutecki, P. & Sutula, T. (2003). Spontaneous seizures and loss of axo-axonic and axo-somatic inhibition induced by repeated brief seizures in kindled rats. *J Neurosci*, 23 (7), 2759-68.
- Schmutz, M. (1987). Relevance of kindling and related processes to human epileptogenesis. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psych*, 11, 505-25.
- Schwark, W.S., Frey, H.H. & Czuczwar, S.J. (1985). Effect of opiates on the parameters of seizure in rats with full amygdaloid-kindled convulsions. *Neuropharmacol*, 25 (8), 839-44.
- Sedigh-Sarvestani, M., Thuku, G.I., Sunderam, S., Parkar, A., Weinstein, S.L., Schiff, S.J. & Gluckman, B.J. (2014). Rapid eye movement sleep and hippocampal theta oscillations precede seizure onset in the tetanus toxin model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 34 (4), 1105-14.
- Shin, R.S., Anisman, H., Merali, Z. & McIntyre, D.C. (2004). Amygdala amino acid and monoamine levels in genetically Fast and Slow kindling rats strains during massed amygdala kindling: A microdialysis study. *Europ J Neurosci*, 20, 185-94.
- Simpson, K.N., Welch, M.J., Kozel, F.A., Demitrack, M.A. & Nahas, Z. (2009). Cost-Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression: a Health Economics Analysis. *Adv Ther*, 26 (3), 346-68.

- Singh, G. & Sinha, S. (2010). Infectious disorders of the central nervous system and epileptic seizures. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 137-43). Reino Unido: Springer Reference.
- Snead, O.C. (1992). Evidence for G protein modulation of experimental-generalized absence seizures in rat. *Neurosci Lett*, 148 (1-2), 15-8.
- Sutula, T.P., Cascino, G., Cavazos, J., Parada, I. & Ramírez, L. (1989). Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Annals of Neurol*, 26 (3), 321-30.
- Talavera, E., Moaña-Zapata, I., Asai, M. & Condés-Lara, M. (1989). Regional brain IR-Met-, IR-Leu-enkephalin concentration during progress and full electrical amygdaloid kindling. *Brain Res*, 485, 141-8.
- Taylor, J.J., Borckardt, J.J. & George, M.S. (2012). Endogenous opioides mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain*, 153 (6), 1219-25.
- Taylor, J.J., Borckardt, J.J., Canterberry, M., Li, X., Hanlon, C.A., Brown, T.R. & George, M.S. (2013). Naloxone-Reversible Modulation of Pain Circuitry by Left Prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacol*, 38, 1189-97.
- Téllez-Zenteno, J.F. & Ladino, L.D. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol*, 56, 229-42.
- Theilhaber, J., Rakhade, S.N., Sudhalter, J., Kothari, N., Klein, P., Pollard, J. & Jensen, F.E. (2013). Gene expression profiling of a hypoxic seizure model of epilepsy suggest a role for mTOR and Wnt signaling in epileptogenesis. *PLoS One*, 8 (9), e74428.
- Thom, M. (2010). Brain tumors and epileptic seizures. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 95-105). Reino Unido: Springer Reference.
- Thom, M., Martinian, L., Williams, G., Stoeber, K. & Sisodiya, S.M. (2005). Cell proliferation and granule cell dispersion in human hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64 (3), 194-201.
- Thompson, M.E. & Galosy, R.A. (1983). Electrical brain activity and cardiovascular function during amygdaloid kindling in the dog. *Exp Neurol*, 82, 505-20.
- Torres, C.V., Pastor, J., Navarrete, E.G. & Sola, R.G. (2011). Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratalámicas. *Rev Neurol*, 53, 153-64.

- Torres-Ferrús, M., Toledo, M., González-Cuevas, M., Seró-Ballesteros, L., Santamarina, E., Raspall-Chaure, M., Sueiras-Gil, M., Cambrodí-Masip, R., Sarria, S., Álvarez-Sabín, J. & Salas-Puig, J. (2013). Etiología y tratamiento de la epilepsia en una serie de 1557 pacientes. *Rev Neurol*, 57, 306-12.
- Tottenham, N. (2012). Human amygdale development in the absence of species-expected caregiving. *Dev Psychobiol*, 54 (6), 598-611.
- Tsuchiya, K. & Kogure, S. (2011). Fast Fourier transformation analysis of kindling-induced afterdischarge in the rabbit hippocampus. *Epilepsy Res*, 95, 144-51.
- Tsuchiya, K. & Kogure, S. (2012). Spectral analysis of bilateral or alternate-site kindling-induced afterdischarges in the rabbit hippocampi. *Epilepsy Res*, 101, 228-36.
- Ulate-Campos, A., Cean-Cabrera, L., Petanas-Argemi, J., García-Fructuoso, G., Aparicio, J., López-Sala, A., Palacio-Navarro, A., Mas, M.J., Muchart, J., Rebollo, M. & Sanmartí, F.X. (2014). Resultados de la colocación del estimulador del nervio vago en epilepsia y calidad de vida en un hospital pediátrico. *Neurología*, XXX (XXX), XXX-XXX.
- Uscátegui, A.M. & Izquierdo, A. (2003). Esclerosis mesial temporal. *Acta Neurol Colomb*, 19 (4), 203-8.
- Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madrigal, V.M., Martínez-Vargas, D., Fernández-Mas, R. & Almazán-Alvarado, S. (2008). Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 32, 828-34.
- Van Oosterom, A. & Strackee, J. (1983). Computing the lead field of electrodes with axial symmetry. *Med Biol Eng*, 21 (4), 473-81.
- Varga, E.T., Terney, D., Atkins, M.D., Nikanorova, M., Jeppesen, D.S., Uldall, P., Hjalgrim, H. & Beniczky, S. (2011). Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: A controlled study. *Epilepsy Res*, 97, 142-5.
- Velíšek, L. (2006). Models of Chemically-Induced Acute Seizures. En Pitkänen, A. (Ed.). *Models of Seizures and Epilepsy*. EEUU: Academic Press.
- Verhaert, K. & Scott, R.C. (2010). Acute symptomatic epileptic seizures. En Panayiotopoulos, C.P. (Ed). *Atlas of epilepsies* (pp. 69-78). Reino Unido: Springer Reference.

- Vindrola, O., Briones, R., Asai, M. & Fernández-Guardiola, A. (1981). Amygdaloid kindling enhances the enkephalin content in the rat brain. *Neurosci Lett*, 21, 39-43.
- Volcy-Gómez, M. (2004). Epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Rev Neurol*, 38 (7), 663-7.
- Vonck, K., Raedt, R., Naulaerts, J., De Vogelaere, F., Thiery, E., Van Roost, D., Aldenkamp, B., Miatton, M. & Boon, P. (2014). Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition?. *Neurosci & Biobehav Rev*, 45, 63-71.
- Wada, J.A. & Sato, M. (1974). Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology*, 24 (6), 565-74.
- Wada, J.A. (2001). Epilepsy as a progressive (or nonprogressive "benign") disorder. *Int Rev Neurobiol*, 45, 481-504.
- Wada, J.A., & Osawa, T. (1976). Spontaneous recurrent seizures induced by daily amygdaloid stimulation in Senegalese baboons, *Papio papio*. *Neurology*, 26 (3), 273-86.
- Wada, J.A., Mizoguchi, T. & Osawa, T. (1978). Secondarily generalized convulsive seizures induced by daily amygdaloid stimulation in Rhesus monkeys. *Neurology*, 28 (10), 1026-36.
- Walker, B.R., Easton, A. & Gale, K. (1999). Regulation of limbic seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia*, 40, 1051-1057.
- Weingarten, H. & White, N.M. (1978). Exploration evoked by electrical stimulation of the amygdala of rats. *Physiol Psych*, 6(2), 229-35.
- White, H.S., Smith-Yockman, M., Srivastava, A. & Wilcox, K.S. (2006). Therapeutic assays for the identification and characterization of antiepileptic and antiepileptogenic drugs. En Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshé, S. (Eds.). *Models of seizures and epilepsy*. Estados Unidos: Academic Press.
- White, N.M. & Fisher, A.E. (1968). Relationship between amygdale and hypothalamus in the control of eating behavior. *Psych and Behav*, 4, 199-205.
- White, N.M. (1973). Self-stimulation and suppression of feeding observed at the same site in the amygdala. *Psych and Behav*, 10, 215-19.

- Wláz, P., Potschka, H. & Löscher, W. (1998). Frontal versus transcorneal stimulation to induce maximal electroshock seizures or kindling in mice and rats. *Epilepsy Res*, 30 (3), 219-29.
- Zavala-Tecuapetla, C. & López-Meraz, M.L. (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo. *Rev de Neurobiol*, 2 (4), 1-16.
- Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelman, R., Leijten, F.S.S., Jefferys, J.G.R. & Gotman, J. (2012). High-Frequency Oscillations as a New Biomarker in Epilepsy. *Ann Neurol*, 71 (2), 169-78.