



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DETERMINACION DEL NEURO-ANTIGENO DE EPILEPSIA
EN QUIMICA LEGAL, COMO UNA PROBABLE MEDIDA
PREVENTIVA DE ALGUNOS HECHOS DELICTUOSOS

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

ROSENDA RIVERA HUERTA



México, D. F.

1983



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.

T A B L A D E C O N T E N I D O

Capítulo	Página
INTRODUCCION	1
1. GENERALIDADES	8
1.1 Antecedentes históricos de la Epilepsia.....	8
1.2 Clasificación de las crisis epilépticas.....	17
1.2.1 ¿Quién es epiléptico?.....	17
1.2.2 Clasificación de las crisis epilépticas ...	19
1.3 La Epilepsia.-¿Una enfermedad autoinmune?.....	22
1.3.1 Mecanismo general de las crisis epilépticas....	23
1.3.2 La inhibición neuronal, el GABA y la epilepsia	25
1.3.3 Mecanismo inmunológico de las crisis epilépticas	29
1.3.4 Aspectos inmunológicos de la epilepsia	31
1.4 La Epilepsia.- Implicación en el campo de la Química- legal	34
2. PARTE EXPERIMENTAL	42
2.1 Diagrama	42
2.2 Obtención de muestras.....	44
2.3 Fundamento de la prueba de fijación en superficie ...	48

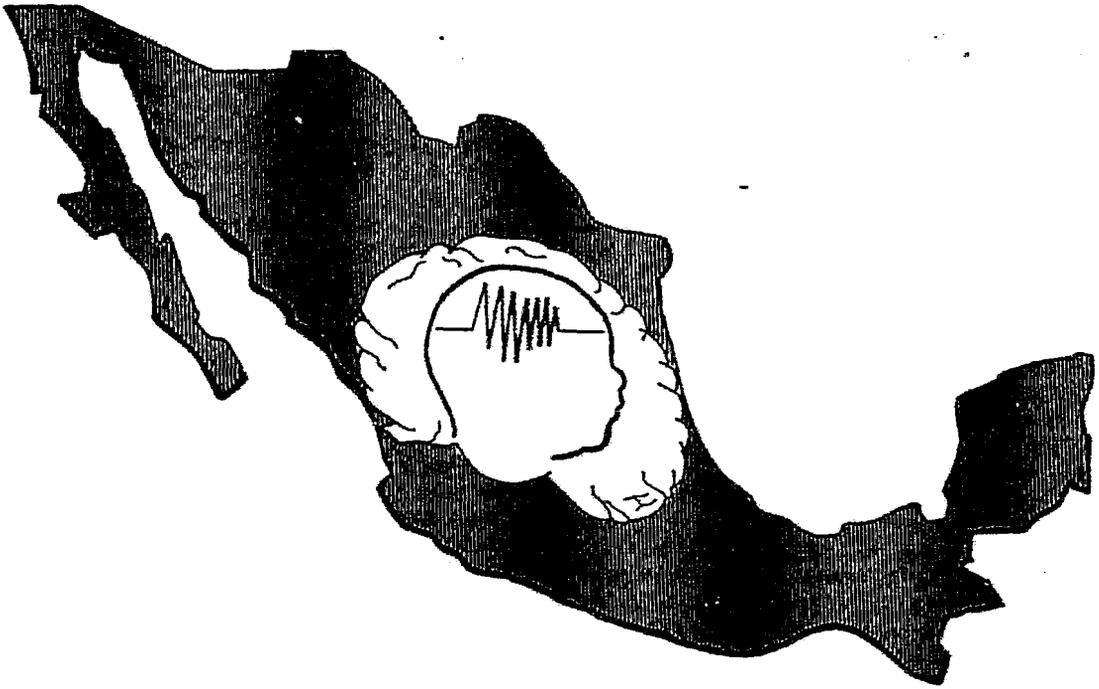
2.4 Prueba preliminar o de selección.....	50
2.4.1 Método.....	52
2.4.2 Interpretación.....	53
2.5 Prueba confirmativa en suero.....	53
2.5.1 Método.....	54
2.5.2 Interpretación.....	55
2.6 Prueba confirmativa en orina.....	56
2.6.1 Método.....	56
2.6.2 Interpretación.....	58
2.7 Materiales y reactivos.....	58
2.7.1 Materiales.....	58
2.7.2 Reactivos.....	59
3. RESULTADOS	63
4. ANALISIS DE RESULTADOS	80
5. RESUMEN	86
6. CONCLUSIONES	91
BIBLIOGRAFIA	94

INTRODUCCION

La Epilepsia es sin duda una entidad clínica neurológica tan frecuente que constituye uno de los principales problemas - nacionales de salud (29). En México, la información epidemiológica establece que existen aproximadamente 1.365 millones de individuos con ataques epilépticos (43). Dada la magnitud de este problema, investigadores de todo el mundo a través - de los años han realizado abundantes estudios dedicados a incrementar los conocimientos en relación a la epilepsia. Apoyándose en los conocimientos existentes se pretenderá en este trabajo presentar una forma de diagnóstico mediante la demostración de la presencia de los antígenos cerebrales (16) asociados a la epilepsia así como de los correspondientes - anticuerpos (19) frente a estos antígenos por medio de la reacción de fijación en superficie. Además se pretenderá - poner de manifiesto algunos de los problemas legales y sociales a que se enfrentan aquellas personas con ataques epilépticos (35).

Para hablar sobre lo que la palabra epilepsia significa y poder establecer el concepto integral de esta entidad clínica, se empezará por revisar las definiciones que sobre esta enfermedad se han establecido.

La Organización Mundial de la Salud en su diccionario de Epilepsia parte I. (dedicada a las definiciones) publicado en



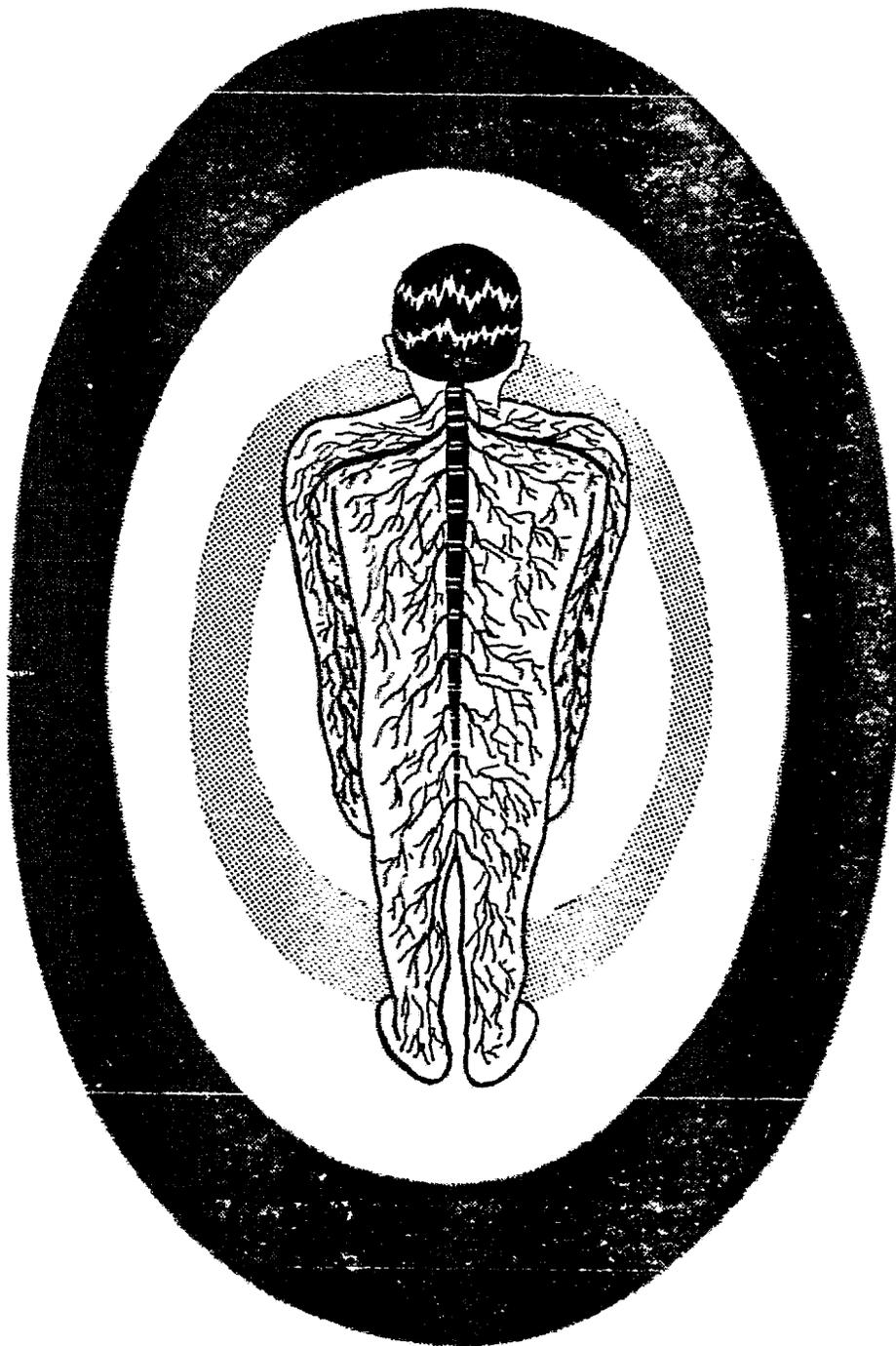
En México, la información epidemiológica establece que existen aproximadamente 1.365 millones de individuos con ataques epilépticos.

1973 por la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) - establece en la Página 47 la definición de epilepsia como sigue:

"Afección crónica, de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga exaciva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas) asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas" (43).

En la actualidad (de 1979 a la fecha) otros investigadores (1) explican que la actividad epiléptica debe involucrar un cambio paroxismal en la función de las neuronas, que está asociada con cambios en la actividad eléctrica. Así una inhibición de la transmisión sináptica podría resultar en una crisis epiléptica. Por lo tanto, se define el ataque epiléptico como una alteración paroximal anormal en la actividad o función neuronal, o bien como una descarga eléctrica anormal de alguna parte del cerebro (20).

Es importante en este momento diferenciar la epilepsia de la crisis epiléptica. Esta última es un estado producido por una excesiva descarga neuronal anormal dentro del sistema nervioso central (28). Una crisis epiléptica por lo tanto es un síntoma de enfermedad. Si las diferentes condiciones que producen descargas epilépticas se agrupan juntas, se puede referir como "las epilepsias" (43) término que fue empleado por primera vez por Jakson y más tarde por Wilson.



Por lo tanto, se define el ataque epiléptico como una alteración paroxismal anormal en la actividad o función neuronal, o bien como una descarga eléctrica - anormal de alguna parte del cerebro.

Las crisis convulsivas son eventos paroxísticos o episódicos, tienen un principio y un final en la corriente del estado de conciencia del paciente, son cortas y la mayoría duran menos de 90 segundos (55).

La crisis convulsiva por sí misma puede ser seguida de una alteración importante de la conducta que puede durar mucho más tiempo; las crisis convulsivas son tormentas cerebrales estereotipadas, en el sentido de que el mismo patrón tiende a reproducirse cada vez. Sin embargo, puede haber pequeñas variaciones si existe una progresión de la lesión cerebral (34).

Por lo tanto, la calidad paroxística (en el sentido de la disrupción brusca de la conducta), la brevedad y la característica estereotipada de los ataques son los 3 signos básicos de las crisis epilépticas. La mayoría de las crisis están más allá del control del paciente. El enfermo no puede provocarlas ni detenerlas, en cierto sentido son irresistibles e incontrolables durante el lapso que duran (43).

Para poder entender el posible mecanismo de la alteración en la epilepsia, es necesario considerar los aspectos fundamentales de la transmisión sináptica y el papel que los fenómenos bioquímicos juegan en ella. Es decir, la posible participación de ciertos mecanismos inhibidores de la actividad neuronal.

Se considera que un transmisor sináptico puede ser inhibidor o excitador, según el efecto que produzca sobre la neurona postsináptica, se acepta en general que el sistema nervioso

central de vertebrados la acetilcolina es un transmisor excitador y el ácido γ aminobutírico (GABA) un transmisor inhibitor (49). Así pues, el funcionamiento del sistema nervioso está sujeto a un estricto control o regulación. Es posible afirmar inclusive que ciertas deficiencias en los mecanismos reguladores son probablemente las responsables de muchos padecimientos - neurológicos o mentales, tales como la epilepsia; por tanto un posible mecanismo de regulación de la excitabilidad, es el control por inhibición, que mantiene constantemente inhibidos ciertos circuitos neuronales directamente involucrados en la contracción muscular (51).

De acuerdo con esta idea, se puede postular que el inhibidor de la transmisión sináptica, liberado de las neuronas inhibitoras correspondientes, mantiene constantemente regulada la excitabilidad cerebral y por lo tanto, cualquier fenómeno - que interfiera con su papel funcional en la sinapsis determinará la aparición de convulsiones (11). La evidencia experimental que indica que tal mecanismo es correcto se refiere al: "Mecanismo del Bloqueo del Receptor del "GABA", que dice: Si la combinación del GABA con su receptor en la neurona postsináptica se bloquea, obviamente no pueden ocurrir los cambios iónicos que resultan en la inhibición, ya que éstos se producen como resultado de la interacción del GABA con su receptor (42).

Así, una de las causas a las que se atribuye el bloqueo del receptor del GABA involucra un bloqueo por anticuerpos dirigidos contra los receptores en la sinapsis, con la cual la transmisión

sináptica se reduce. Es decir, en términos inmunológicos se propone que las alteraciones en las descargas eléctricas características de la epilepsia, podrían ser el resultado de una respuesta autoinmune dirigida contra los sitios receptores para los transmisores en la sinapsis (16). Por lo tanto, las estructuras de los sitios receptores comprenden el autoantígeno que al ser liberado durante la destrucción tisular de varias clases, podría ser el responsable de activar la reacción inmunológica (19).

A pesar de que se ha realizado muy poco trabajo inmunológico en el campo de la epilepsia clínica, "No" se conoce ninguna evidencia experimental dirigida contra este mecanismo propuesto (16).

Partiendo de esta base inmunológica para explicar el origen de epilepsia, se utilizará un método que nos permita demostrar la presencia de los antígenos en la orina y sus correspondientes anticuerpos en el suero de personas que sufren epilepsia.

Para ésto, se adoptó el método de Fijación en Superficie por ser un procedimiento rápido, sencillo y económico que fué dado a conocer por vez primera en 1950 por el Dr. Ruiz Castañeda (4+) y modificado en años ulteriores para investigar reacciones inmunológicas en infecciones crónicas, o en padecimientos en que ocurre la simultanea presencia de antígenos y sus correspondientes anticuerpos, como en el caso de alergias, alteraciones genéticas y para investigar estados inmunológicos en ciertos

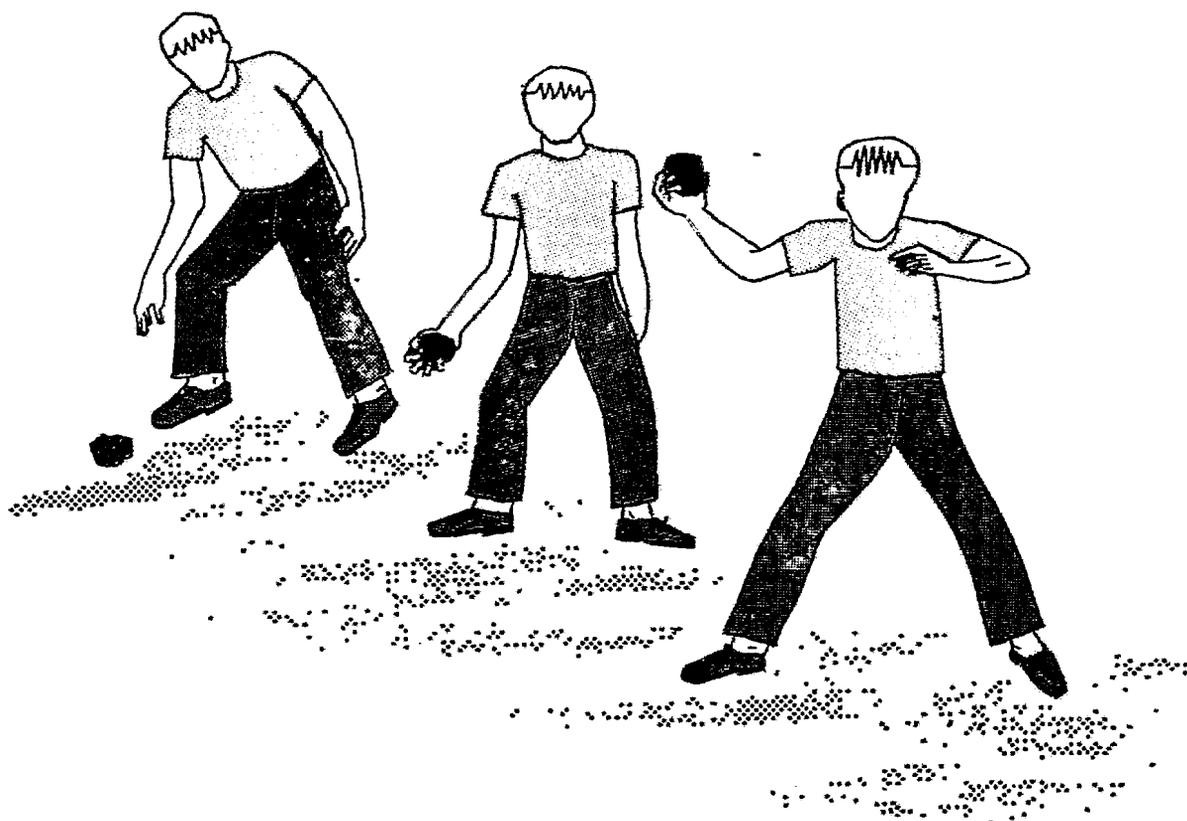
padecimientos mentales (46).

Para efectuar esta prueba sobre un portaobjeto se realizan mezclas de cada uno de los sueros problema con el antígeno asociado a la epilepsia, en el caso de investigar la presencia de anticuerpos (o mezclas de cada una de las orinas problema con el anticuerpo en el caso de investigar antígenos). Se realizan enseguida diluciones seriadas de las mezclas con solución salina isotónica que van desde 1:2 a 1:10, y que se aplican mediante una asa de plástico calibrada de 2 mm de diámetro sobre una superficie del papel filtro LKB especial, el cual se somete a un tratamiento de tinción con azul de bromofenol; posteriormente a fijación de color mediante alcohol ácido y finalmente un lavado, que permite diferenciar las reacciones positivas de las negativas. Dado que los sueros que contengan anticuerpos específicos contra el antígeno asociado a la epilepsia tenderán a permanecer adheridas al papel; en cambio, las mezclas con sueros negativos serán eliminadas por el proceso de lavado. Esta propiedad del complejo inmunológico de fijarse al papel ha justificado que la prueba se designe como "Fijación en Superficie" (44).

Por otro lado, la epilepsia ha sido postulada como la causa de enfermedad mental, deterioración mental, perturbación de la personalidad y otras condiciones psiquiátricas (29).

Debido a esto, la relación entre la epilepsia y la violencia constituye una pregunta científica altamente cuestionada que involucra al público, a la policía, a los defensores y abogados, tanto como a la gente con epilepsia y a sus doctores.

Es por esto que el Dr. Ruíz Castañeda y colaboradores tienen un gran interés de que esta prueba sea aplicada en el campo de



La relación entre la epilepsia y la violencia -
constituye una pregunta científica altamente -
cuestionada que involucra al público, a la poli-
cia, a los defensores y abogados, tanto como a
la gente con epilepsia y a sus doctores.

la Química Legal ya que consideran que podría recomendarse para investigar la situación mental de acusados o de reclusos penales, debido a que existe abundante información de casos de crímenes en los que el diagnóstico de epilepsia fué utilizado por la defensa en los juzgados para aclarar la responsabilidad legal del acusado (37), siendo seguramente los laboratorios de Química Forense los encargados de realizar esta tarea.

Esto significa que todos los criminales deberían ser estudiados psiquiátrica y neurológicamente, para determinar si existe evidencia que relacione sus cerebros desordenados con los crímenes que ellos cometen. Esto en la práctica consistiría en la realización no de una sola prueba sino de centenares de pruebas convencionales y de gabinete que requerirían de un periodo de tiempo largo para la obtención de resultados, de un personal numeroso y altamente capacitado, de equipo sofisticado y áreas de trabajo adecuado, lo que se reflejaría en un elevadísimo costo para una prueba de diagnóstico de epilepsia.

Por esta razón, se pretende desarrollar un método que a pesar de tratarse de un procedimiento rápido, se manifiesta más práctico que las pruebas recomendadas convencionalmente. Se trata como ya se mencionó de la prueba de Fijación de Superficie (F.S.).

Si la experiencia y la práctica que se alcance en el uso de esta metodología es satisfactoria y confiable, podría abrir el campo de aplicación para que fuera efectuada como prueba de escrutinio en otras poblaciones en las que la salud mental es un requisito indispensable, tales como los cuerpos policíacos y personas que conducen transportes masivos, y en general para determinar la incidencia de epilepsia en una determinada población.

CAPITULO 1 GENERALIDADES

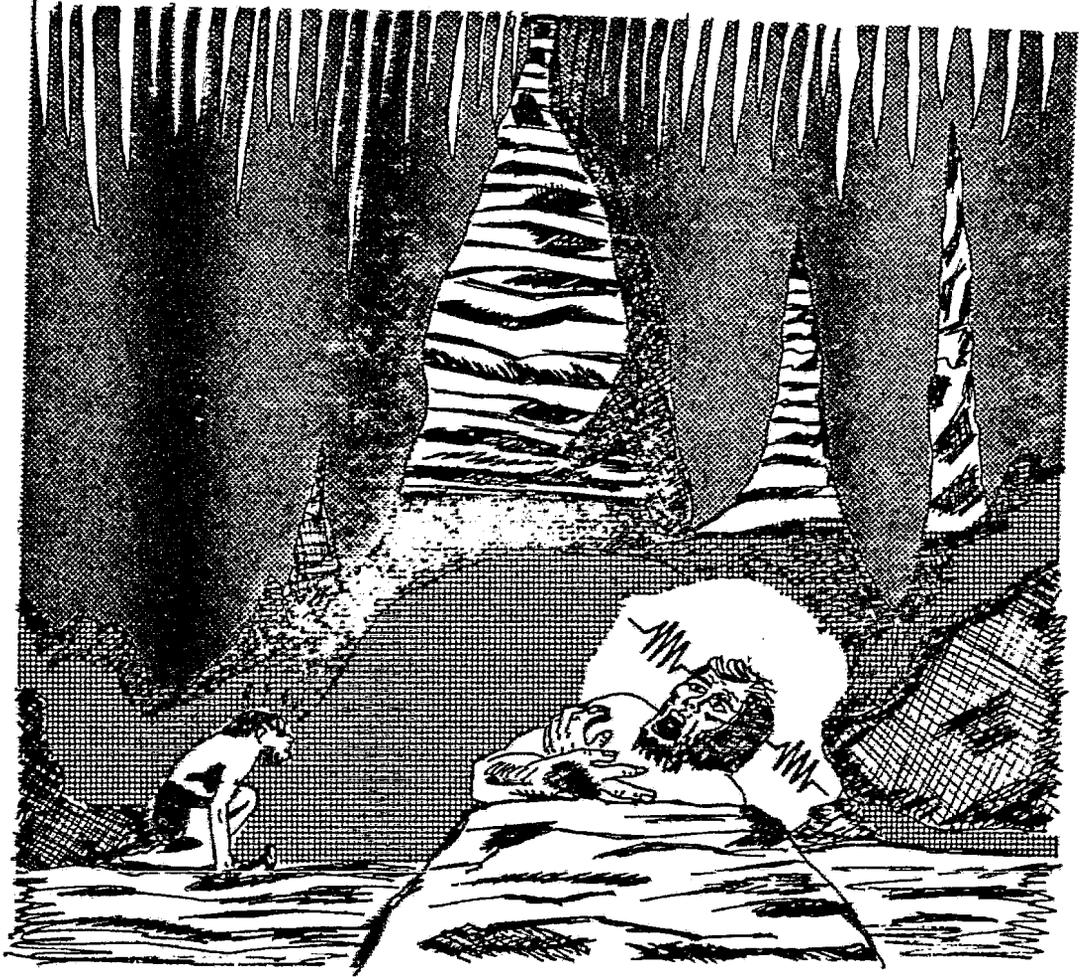
1.1 Antecedentes Históricos de la Epilepsia

Convendría en este momento realizar un recorrido cronológico en la historia de esta enfermedad o de este síndrome. Se ha establecido con relativa certeza que el hombre ha conocido la presencia de la epilepsia por un lapso no menor de 2,400 años (23). La historia de la epilepsia en este periodo se puede dividir en 2 partes: La anterior a Hughlings Jackson y la era que empezó con el trabajo de Jackson y que se termina en la época actual (43). El primero de estos periodos fue estudiado en forma exhaustiva por Temkin. El segundo periodo todavía no alcanza un punto final.

Temkin al referirse a la epilepsia durante el primer período decía:

Es fácil imaginar al hombre primitivo atacado de crisis convulsivas sembrando el terror y el espanto, escondiéndose en cavernas, temido o admirado según las manifestaciones del mal, y relacionado siempre con poderes sobrenaturales (23).

Es sabido que las ideas de los primitivos hicieron de la epilepsia, como de la enfermedad mental en general, una categoría de lo sagrado; ya fueran sacro-religiosa o sacrodemoníaca, que prevaleció durante miles de años.



Es fácil imaginar al hombre primitivo atacado de crisis convulsivas sembrando el terror y el espanto, escondiéndose en cavernas, temido y admirado según las manifestaciones del mal, y relacionado siempre con poderes sobrenaturales.

Y es también interesante hacer notar que esta idea de la posesión de un espíritu maligno sea localizado en el cerebro y que para erradicarlo se haya hecho en todas las culturas primitivas, las mismas intervenciones quirúrgicas en cráneo. La epilepsia se convierte así, en madre de la neurocirugía (17).

Los signos de posesión divina fueron el origen de los oráculos primitivos; y es de pensar que los primeros "shamanes" nuestros antecesores médicos fueran epilépticos, y que sus manifestaciones patológicas hayan sido interpretadas como condiciones necesarias a las cualidades adivinatorias y mágicas que el oficio requería (4).

En Sumeria, hace apenas 6,000 años se inventa la escritura y escriben, por fortuna para la posteridad en tabletas de barro que luego hornean y que en consecuencia pudieron conservarse enterradas por miles de años. Es debido a esta circunstancia que podemos hoy contemplar el primer documento médico que el hombre escribiera, y también la primera receta que se conoce para la epilepsia, también Sumeria (14).

Posteriormente, en las civilizaciones de Asiria y Babilonia encontramos un texto que dice: "Si un hombre tiene un calambre, hazle sentar en sus pies bajo él, derrama agua hervida y jugo de casia sobre su cabeza y se recobrará. Si lo dicho, vierte agua fría sobre su cabeza; si lo dicho, coloca su cabeza hacia

abajo y manipula su espalda con el dedo pulgar diciendo "Ponte bueno", manipula sus brazos 14 veces, manipula su cabeza 14 veces; se trata probablemente de epilepsia (31).

En la India Védica, Manú carga sobre el epiléptico las faltas de una vida anterior; es decir, es una expiación, un castigo por los pecados cometidos en otras vidas (23).

Los egipcios, 1300 años a.c. en el papiro denominado de Berlín, describen la epilepsia y prescriben para el mal varias hierbas medicinales dejadas al relente y también orina (13).

En la Biblia hay relatos claros de la enfermedad que nos ocupa y varios personajes bíblicos, como Jeremías e Isaías, tuvieron síntomas epilépticos (15).

Los griegos prehipocráticos consideraban a la epilepsia como resultado de la colera de sus dioses, de ahí la apelación de enfermedad sagrada o divina (31).

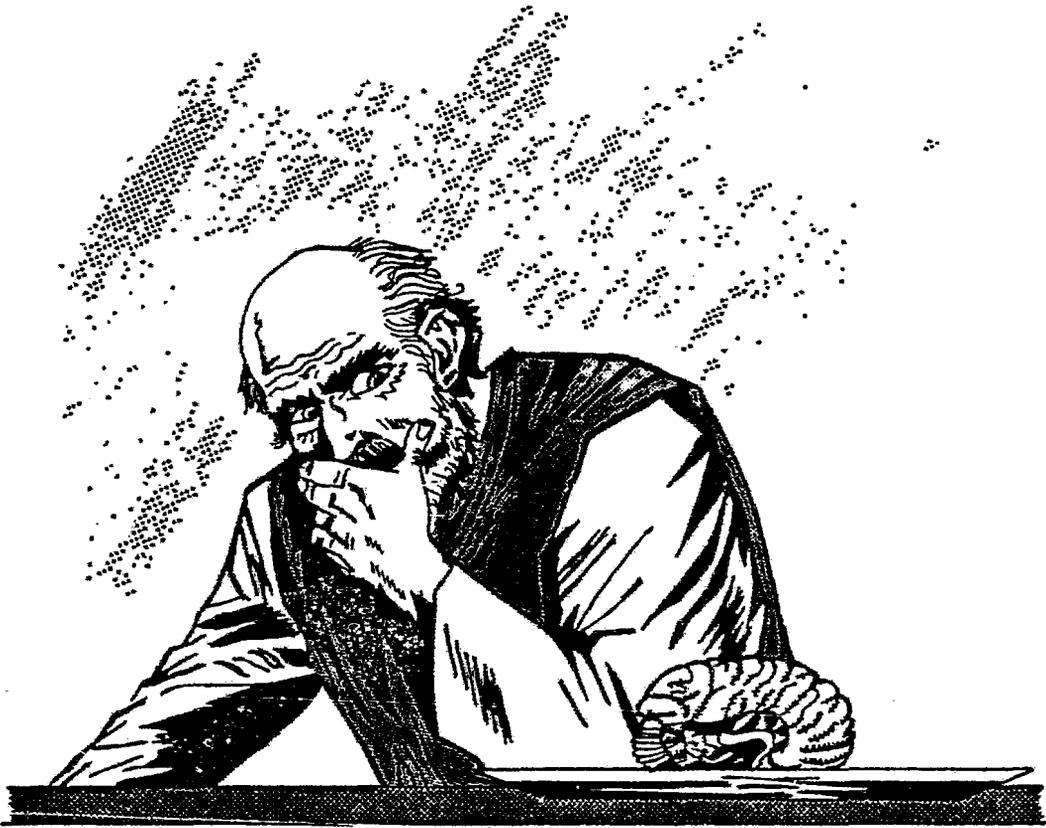
En el siglo V a.c. aparece Hipócrates quien inicia la medicina científica. Asegura que toda enfermedad es orgánica y de la epilepsia dice: . . . "En cuanto a la enfermedad que llaman-sagrada", he aquí lo que es: "Ella no me parece ni más sagrada ni más divina que las otras; ella tiene la misma naturaleza que el resto de las enfermedades y por origer las mismas - causas que cada una de ellas. Los hombres le han atribuido una naturaleza y una causa divina por ignorancia y a causa del asombro que les inspira, pues no se parece en nada a las enfermedades ordinarias... Aquellos que le han atribuido a

esta enfermedad un carácter sagrado y los equipare a los magos de hoy, a los purificadores, a los charlatanes y a todas las gentes que se hacen pasar por muy piadosas y por saber más que el resto de los humanos. Meten a la divinidad, para velar su impotencia de prescribir un remedio eficaz, y para no mostrar su ignorancia evidente a todo el mundo, se imaginan que esta enfermedad es sagrada".

En el mismo capítulo sobre la epilepsia, Hipócrates dice: "Es necesario que los hombres sepan que no nos viene ni alegría, ni tristeza, si no es por el cerebro; por él nosotros sentimos, pensamos, discernimos; y es también por el cerebro que caemos en el delirio y en la manía, es por él que nos viene el miedo y el terror, los sueños, el olvido, los pesares, yo sostengo que es en el cerebro en donde nacen los sentimientos y la inteligencia" (43).

Así pues, la primera monografía que se tiene sobre la epilepsia es el trabajo de Hipócrates que se tituló "La Enfermedad Sagrada" trabajo que establece que el asiento de la enfermedad es el cerebro. Esta importante verdad fué inicialmente obscurecida primero por conceptos erróneos sobre bases de superstición y más tarde por atribuir la causa de las crisis convulsivas a ciertos factores naturales y sobre-naturales. Concepción que fue modificada con el tiempo y con el lugar.

En el México Prehispánico también se conoció la epilepsia. Los mayas utilizaban como tratamiento las glándulas sexuales del



La primera monografía que se tiene sobre la epilepsia es el trabajo de Hipócrates que se tituló "La Enfermedad Sagrada" trabajo que establece que el asiento de la enfermedad es el cerebro.

huaxolotl, debidamente trituradas para hacer una poción ingerible. (10).

Los mexicas tienen una descripción perfecta de una crisis epiléptica en el párrafo que sigue:

"La Diosa Tlaxoteotl penetraba al hombre y lo hacía caer presa de convulsiones; el enfermo hacía muecas, ponía los ojos en blanco, los brazos se le entumecían, se le torcían los pies y echaba espuma por la boca". También las Cihuateteotl, espíritus de las mujeres muertas durante el parto descendían a la Tierra en días aciagos y se posesionaban de los hombres que las miraban ocasionándoles convulsiones. A los niños se les escondía para protegerlos, y los hombres hacían ofrendas rituales a las estatuas de las Diosas para prevenirse de la enfermedad. Es probable que las convulsiones de la eclampsia de la que murieran muchas mujeres, estuvieran relacionadas con la epilepsia, y ello originó las ideas referidas según el Dr. Carlos Viesca quien ha hecho amplio estudio al respecto.

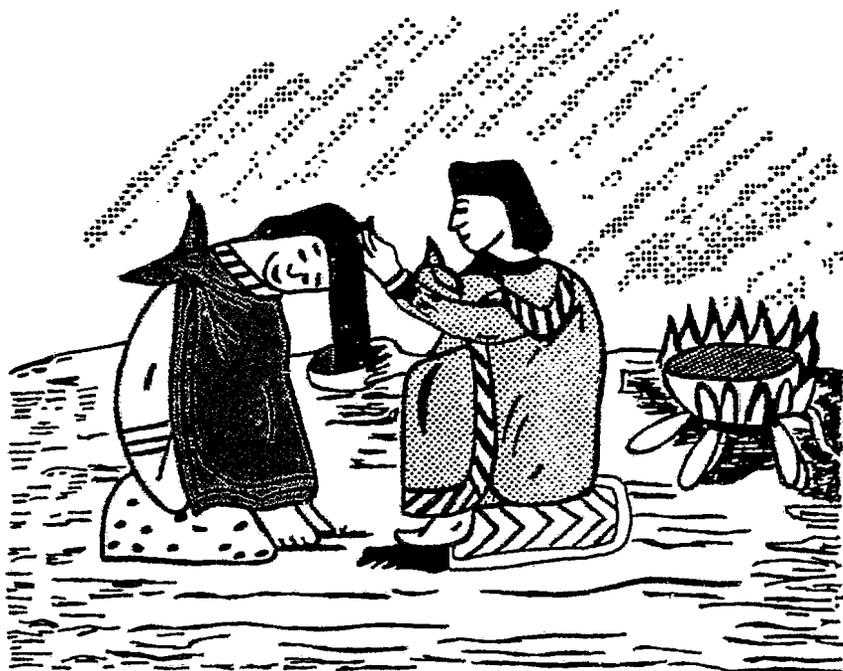
A la epilepsia se le denominaba de acuerdo a los síntomas, y así tenemos varios nombres; Huapahualiztle (enfermedad que encoge los nervios) o Huiuxcayotl (temblor de enfermo), o Nacayomimiquiztli (enfermedad que mata la carne).

El epiléptico nacía bajo el signo astrológico "Caquiahuitl" un mal signo, y era considerado un ser maléfico: "nunca tenía placer ni contento, ningún amigo tenía".

Los mexicas mostraron una gran habilidad clínica al descubrir las personalidades del epiléptico, el aura y los estados psicómotores. Tenían idea de su localización cerebral y usaban una terapéutica, mezcla de magia como la carne quemada de topo, cerebro de comadreja y de zorra, cabello quemado y una colección de hierbas medicinales entre las que destacaron el hatlacotic, el acocoxhuatl y el olopantli (39).

Los hombres del Renacimiento no desterraron la demonología, aunque hubo una pequeña élite que hizo intentos muy apreciables para ello; entre estos médicos cabe citar a Weyer quien incluso hizo una descripción del diablo y su cohorte, pero aseguró - que el diablo estando por abajo de Dios no podía ocasionar tales daños. Recomendó Weyer que en los " posesos " o sea los epilépticos era mejor llamar a un médico que con sus purgantes podía hacer algún bien al enfermo, en vez de un exorcisador; y criticaba a los sacerdotes por haber falseado la religión convirtiéndola en magia (40).

Paracelso, escribe hacia 1520 un libro "Sobre las enfermedades que privan de la razón"; menciona en él a la epilepsia y la clasifica en cinco especies diferentes, según que proceda del cerebro, del corazón, del hígado, de las entrañas o de los miembros; y, lo más importante y aún atrevido para su época, asegura, como Hipócrates 2,000 años antes, que no es una enfermedad causada por espíritus malignos sino de orden natural, según él es por un trastorno del "Spiritus vitae" (espíritu vital) provocado por los alimentos o por vapores. Dice que la



Los mexicas tenían idea de la localización cerebral de la epilepsia y usaban una terapeutica, mezcla de magia como la carne quemada de topo, cerebro de comadreja y de zorra, cabello quemado y una colección de hierbas medicinales entre las que destacaron el hatlacotic, el acocoxhuatl y el olcpantli.

enfermedad se inicia en el seno materno y de acuerdo a su filosofía del micro y macrocosmos la compara al terremoto. - También menciona como causa de epilepsia a los traumatismos craneoencefálicos (41).

Pero a pesar de Paracelso, de Weyer y de tantos otros se quemaron más endemoniados durante el Renacimiento y en el siglo XVIII que durante toda la Edad Media.

En México colonial, si comparamos la situación con la de Europa de la misma época, andaban mejor las cosas. En principio, es justo decir que la Inquisición de la Nueva España no quemó a ningún endemoniado, aunque si los llevaran a juicio (10).

En pleno siglo XVIII, encontramos el proceso que el Santo Oficio siguió al cirujano Juan Luis de Torres, acusado de en demoniado. En su largo expediente existen las declaraciones de sus acusadores con varias descripciones de crisis convulsivas tanto generalizadas como focales, e incluso automatismos - psicomotores. El cirujano en cuestión, en plena crisis prorrumplía en insultos soeces contra la Iglesia, a la que llamaba "puta, puerca, hedionda". El proceso duró 17 años, y fue absuelto gracias al dictamen de un jesuita quien lo diagnosticó de epiléptico, basándose en los escritos hipocráticos (21).

A finales del siglo XVIII vemos el fin de la demonología. Se empieza a considerar y a tratar al epiléptico como enfermo.

Siglo XIX. En 1822 encontramos un artículo que menciona como causa de la epilepsia al trabajo de parto, a la retención de orina, al temperamento melancólico, a las constituciones debilitadas, al escorbuto, al raquitismo, a la sífilis, a la insolación, al alcoholismo, a la supresión de la transpiración en los soldados, a la supresión de una úlcera, a la plétora sanguínea, a la retención de los menstruos; al orgasmo, al que también denominan "Epilepsia brevis" porque lo equiparan a una breve crisis convulsiva, al enanismo, a los excesos sexuales y a la abstinencia sexual. Como tratamiento recomendaban; baños de río, ejercicios, tónicos, quina, valeriana, natación, sangrías y evacuantes.

Más tarde, en ese mismo siglo ya se estudia racionalmente la enfermedad, mencionemos a Thomas Willis quien enfatizó de nuevo que la epilepsia tenía su asiento en el encéfalo y Boerhaave inició el periodo de la descripción clínica de las diferentes crisis convulsivas (43). Estos 2 médicos constituyeron la transición entre el periodo caótico que los precedió y la era moderna introducida por Hughlings Jackson. Este autor definió la epilepsia en la siguiente forma: "epilepsia es el nombre para las descargas locales ocasionales, subitas, excesivas, rápidas y locales de la substancia gris". En esta forma Jackson introdujo en 1870 el concepto de un foco epileptógeno como causante de las crisis. También consideró que las crisis de gran mal y de pequeño mal, eran manifestaciones de descargas paroxísticas - que se iniciaban y se propagaban en un foco específico en el encéfalo (43).

William Crowet trató de complementar este concepto de epilepsia - focal clasificando las epilepsias entre aquellas que se originaban en su área patológica demostrable del cerebro y aquellas que ocurrían como expresión de una condición cerebral que no era evidenciada por una alteración estructural demostrable (38).

La electroencefalografía, introducida por Hans Berger en 1929, permitió el primer registro eléctrico de una descarga epiléptica iniciando en esta forma el uso de este procedimiento diagnóstico, permitiendo conocer así los mecanismos fisiopatológicos de las crisis convulsivas (30).

Posteriormente a los trabajos de estos 2 investigadores, se añaden a partir de 1950, una serie de publicaciones que nos han permitido conocer en forma más amplia la fisiopatología, - la clasificación, el diagnóstico, las diferentes formas clínicas y sobre todo la terapéutica de esta entidad clínica. William, Lennox y sus asociados (quienes fundaron la Liga Internacional contra la Epilepsia), también contribuyeron en forma muy importante para difundir mundialmente los conocimientos sobre esta enfermedad (45).

En la actualidad el esquema que se sigue para llevar a cabo - la valoración del paciente en el que se sospecha epilepsia comprende los siguientes puntos (45).

Antecedentes, examen clínico, diagnóstico diferencial, estudios auxiliares, llevando a un diagnóstico preciso.

Antecedentes: Síntomas previos a la convulsión
Factores precipitantes
Fenómenos postictales
Antecedentes familiares y previos
Descripción de la convulsión por testigo ocular

Examen clínico: Aspecto general del paciente
Examen físico general
Exploración nerviosa completa

Estudios auxiliares:

- a. Electroencefalografía
- b. Radiografías de cráneo y tórax
- c. Ecoencefalografía
- d. Centelleografía con radiosótopos
- e. Punción lumbar y estudios del líquido cefalorraquídeo

Esta lucha ha tomado más de 10,000 años y sin embargo en vísperas del siglo XXI estamos, otra vez, contemplando con terror el regreso de la demonología.

1.2. Clasificación de las Crisis Epilépticas

1.2.1 ¿Quién es Epiléptico?

Existe una gran confusión debida a las diferentes nomenclaturas usadas para describir el ataque clínico, la etiología y las manifestaciones. La epilepsia clínicamente es episódica y entre los ataques, el paciente no tiene epilepsia (20). El ataque puede variar desde el "status epilepticus" hasta la menor alteración en la conciencia (20).

Que un paciente sufre epilepsia clínica depende no solamente de anomalías básicas, sino también de varios factores precipitantes. La etiología tiene por lo tanto dos aspectos. Primero, la anomalía básica estructural o bioquímica, como un tumor o una tendencia genética; y segundo, los factores precipitantes que deciden el tiempo del ataque; por ejemplo piroxia, baja de azúcar sanguínea o una luz centelleante (53). Puede haber entonces muchos factores básicos así como precipitantes en el mismo paciente.

Lo que debería entenderse cuando se dice que un paciente tiene epilepsia es que ese paciente tiene una tendencia grande a desarrollar un ataque de epilepsia comparado con la persona promedio. Si esta tendencia es ligera, sería razonable ignorarla. Lo que el doctor tendría que hacer entonces es no preguntarse si el paciente es "epiléptico", sino si es probable que sufra de epilepsia en un futuro previsible. Se podría entonces decir si la tendencia a la epilepsia es tan grande que el paciente

requiere de un manejo profiláctico ya sea médico o social.

En algunos aspectos de su vida el paciente tendrá que limitar sus actividades y en otras no. Por ejemplo, para licencias de manejar la previsión de "no sufrir epilepsia" sería no haber tenido un ataque epiléptico en los 3 años previos (35). Otras actividades, como el ser responsable de la seguridad social (policia, ejercito) de una población tendría que tener razonablemente un criterio mucho más estricto (35).

En términos generales se pretende hacer un razonamiento para limitar la palabra "epiléptico" al ataque mismo y no para usarse para describir al individuo, como si fuera una continua incapacidad. Es la tendencia a la epilepsia la que continua y no la epilepsia en sí, es decir, "El Ataque no el paciente, es Epiléptico".

1.2.2 Clasificación de las Crisis Epilépticas

Durante los años recientes, el tema de clasificación de los trastornos epilépticos ha ganado creciente interés no sólo porque es un prerequisite para una efectiva comunicación de epilepsia sino también porque el diagnóstico de la epilepsia más diferenciado y efectivo, proporciona un tratamiento exacto de los -- casos requeridos (5). A esto se debe añadir un tercer punto -- de no menor relevancia; Los diferentes pronósticos de la epilepsia en pacientes individuales se pueden considerar mejor

a la luz de un esquema de clasificación y también el consejo social, genético y médico del paciente se puede formar en una base más firme.

Con el propósito de facilitar la comunicación en las investigaciones clínicas y epidemiológicas al uniformar el empleo de términos, en 1970 se publicó la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (clasificación clínica y electroencefalográfica) desarrollada por una comisión en terminología y clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia encabezada por el Dr. H. Gastaut y bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (43).

Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas

I. Crisis Parciales

(crisis de iniciación local)

1.- Crisis Parciales con Sintomatología Elemental

(Generalmente sin alteración de conciencia)

1.1- Con síntomas motores

1.2- Con síntomas sensoriales especiales o somatosensoriales

1.3- Con síntomas autonómicos

1.4- Formas compuestas (mixtas)

2.- Crisis Parciales con Sintomatología Compleja

(Generalmente con alteración de conciencia)

2.1- Únicamente con alteración de conciencia

2.2- Con sintomatología cognocitiva

2.3- Con sintomatología afectiva

- 2.4- Con sintomatología "psicosensorial"
 - 2.5- Con sintomatología "psicomotora" (automatismos)
 - 2.6- Formas compuestas (mixtas)
- 3.- Crisis Parciales con Generalización Secundaria
-

II. Crisis Generalizadas

(Bilaterales, simétricas y sin iniciación focal)

- 1.- Ausencias (pequeño mal)
 - 2.- Mioclonia epiléptica bilateral masiva
 - 3.- Espasmos infantiles
 - 4.- Crisis clónicas
 - 5.- Crisis tónicas
 - 6.- Crisis tónico-clónicas (gran mal)
 - 7.- Crisis atónica
 - 8.- Crisis aquinéticas
-

III. Crisis Unilaterales

(o de prado minio unilateral)

IV. Crisis Epilépticas no Clasificables

(por insuficiencia de datos)

1.3 La Epilepsia - ¿Una enfermedad autoinmune?

La naturaleza y conocimiento de las crisis epilépticas todavía muy discutibles, descansan sobre datos clínicos y experimentales redogidos desde el siglo pasado hasta nuestros días, ya aceptados como conceptos científicos.

El fenómeno epiléptico considerado como expresión de un transtorno de la regulación central, de la excitación neuronal y del equilibrio bioelectroquímico cerebral, está en constante estudio y revisión (18).

El acceso convulsivo puede aparecer como primera manifestación de un proceso anormal de organización en un análisis cibernético, o como consecuencia de una alteración eléctrica en un circuito de regulación neuronal.

La epilepsia primeramente generalizada, así como sus formas focales con generalización secundaria, constituye un cuadro clínico multifactorial dinámico, cuyo elemento primordial no es en sí la crisis convulsiva visible, sino una imperceptible pérdida de la capacidad funcional de regulación, modulación y control de sistemas y circuitos neuronales, de cuya desregulación puede depender la integridad funcional del cerebro. (33).

El presente capítulo versará entonces sobre los mecanismos inmunológicos que pueden participar de manera importante en la patogénesis de una enfermedad neurológica como es la epilepsia.

La hipótesis de que están involucrados mecanismos inmunológicos en la patogénesis de las convulsiones epilépticas, fue inicialmente propuesta por Walker (1969), y ha sido reavivada por recientes hallazgos que se han realizado en dos campos. En el primero, diversos trabajos han demostrado que la actividad epileptogénica puede ser provocada en animales por - aplicación tópica en la corteza cerebral de sueros frente a componentes del tejido cerebral (24). Y en el segundo algunos pacientes con epilepsia tienen un estado de inmunodeficiencia específica en IgA. Esto podría representar un efecto colateral de los tratamientos con drogas anticonvulsivas, sin embargo, la inmunodeficiencia ha sido también observada antes de que el tratamiento con drogas anticonvulsivas se haya iniciado (24).

1.3.1 Mecanismo General de las Crisis Epilépticas

Primeramente y con objeto de exponer el Mecanismo General de las crisis epilépticas se hará referencia a cuales son las posibles alteraciones bioquímicas subyacentes en la epilepsia, se consideran inicialmente los aspectos fundamentales de la transmisión sináptica y del papel que los fenómenos - bioquímicos juegan en ella. Antes de hacerlo , sin embargo, es pertinente aclarar que este trabajo no pretende ser una revisión exhaustiva de todos los posibles mecanismos que pueden estar involucrados en la aparición de convulsiones, sino más bien un análisis del posible papel de ciertos mecanismos inhibidores de la actividad neuronal, en especial - aquellos en los que participan mecanismos inmunológicos.

Transmisión sináptica

El sistema nervioso central funciona fundamentalmente mediante un número muy elevado de neuronas (en el hombre aproximadamente 10^{10}), las cuales se comunican entre sí en un número astronómico de combinaciones (48). El lenguaje que las neuronas usan para comunicarse es un lenguaje de impulsos eléctricos (27). Sin embargo, se conoce desde hace bastante tiempo que el axón, o prolongación a través de la cual la neurona envía el impulso nervioso y que hace contacto con la siguiente neurona, no se comunica físicamente con la membrana de la siguiente célula nerviosa, sino que existe un espacio (de aproximadamente 200Å) entre la terminal axónica y dicha membrana, espacio que la corriente eléctrica no puede pasar. Este sitio de comunicación entre dos neuronas que posee una especialización estructural bien conocida, tanto en la terminación como en la neurona que recibe la comunicación es conocido, técnicamente, con el nombre de sinapsis (12).

El paso del impulso nervioso de una célula nerviosa a otra, necesita por eso de una forma de expresión que funcione como puente para cruzar el espacio sináptico. La manera como esto ocurre, implica una asociación o acoplamiento entre un fenómeno eléctrico y un fenómeno bioquímico. En efecto, lo que transmite el impulso nervioso entre dos neuronas es una sustancia, un metabolito que, como cualquiera en una célula viva, debe ser sintetizado mediante una maquinaria enzimática, pero que, además como cualquier -

mensajero debe salir de la célula y llegar a la siguiente (48).

El conjunto de estos eventos constituye el mecanismo central de la - comunicación interneuronal (27). Desde hace varios años se sabe que tal comunicación puede ser positiva (excitación de la neurona postsináptica), lo cual ha originado la idea de que la actividad del sistema nervioso se regula no sólo por una - excitación activa de las neuronas, sino también, y quizá - más efectivamente, mediante la inhibición de las neuronas - (50).

Estos conceptos han llevado a considerar que un transmisor sináptico puede ser inhibidor o excitador, según el efecto que produzca sobre la neurona postsináptica. Sin entrar - en detalles sobre los criterios para considerar a un metabo-lito como un transmisor sináptico, se acepta en general que en el sistema nervioso central de vertebrados la acetilcolina es un transmisor excitador y el ácido γ - aminobutírico (GABA) un transmisor inhibidor (50).

1.3.2 La inhibición neuronal, el GABA y la epilepsia

Ciertas deficiencias en los mecanismos reguladores del sistema nervioso son probablemente las responsables de muchos - padecimientos neurológicos o mentales. Así, desde un punto de vista mecanístico, las convulsiones pueden ser definidas como pérdida del control o regulación de la excitabilidad

cerebral, resultante en contracciones musculares involuntarias (52). En términos generales, y tomando en cuenta la existencia de los dos tipos de transmisión sináptica, la excitadora y la inhibidora es posible visualizar al menos dos sistemas de regulación que implican dos mecanismos diferentes de pérdida de dicha regulación. El primero de ellos sería que las neuronas excitadoras regulen la excitabilidad, y por consiguiente, que cuando haya convulsiones, el evento inicial sea un aumento en la actividad de estas neuronas (27).

Si bien es posible que las neuronas excitadoras aumentan su actividad y se produzcan convulsiones, como parece ocurrir cuando se aplica un electrochoque o cuando se administra - - metrazol, parece poco probable que este mecanismo funcione en condiciones normales, a menos que se acepte que se puede ejercer una regulación mediante falta de actividad, lo cual es obviamente contradictorio. En cambio, el otro posible mecanismo de regulación de la excitabilidad, el de control de inhibición, parece mucho más probable. Según este mecanismo las neuronas inhibitoras mantienen constantemente inhibidos ciertos circuitos neuronales directamente involucrados en la contracción muscular (22).

De acuerdo con esta idea, se puede postular que el transmisor sináptico inhibitor, liberado de las neuronas inhibitoras correspondientes, mantiene constantemente regulada la excitabilidad cerebral, y por lo tanto, que cualquier fenómeno que interfiera con su papel funcional en la sinapsis determinará la aparición de convulsiones (22).

Múltiples evidencias experimentales, que han sido resumidas recientemente, indican que el transmisor sináptico inhibitor más importante cuantitativamente en el sistema nervioso central de vertebrados es el GABA; si la hipótesis de control de la excitabilidad por inhibición es cierta, cualquiera de los mecanismos propuestos debe resultar en la aparición de convulsiones. A continuación se revisarán las evidencias experimentales que indican que tal predicción es correcta.

a) Bloqueo del receptor del GABA: (mecanismo 1). Si la combinación del GABA con su receptor en la neurona postsináptica se bloquea, obviamente no pueden ocurrir los cambios iónicos que resultan en la inhibición, ya que éstos se producen como resultado de la interacción del GABA con su receptor. El efecto bloqueador específicamente sobre el receptor del GABA, ha sido demostrado con técnicas neurofisiológicas basadas en la medición de la actividad de una sola neurona (48). Por otro lado trabajos realizados con agentes convulsivos como la bicuculina han demostrado que se puede causar descargas anormales (epilépticas) bloqueando los sitios transmisores receptores inhibitorios (16).

b) Inhibición de la actividad de la descarboxilasa glutámica (mecanismo 2). La enzima responsable de la síntesis de GABA es la glutamato descarboxilasa (GAD), la cual está concentrada en las terminales sinápticas, especialmente en regiones cerebrales inhibitoras. Por lo tanto, una inhibición de la GAD, resulta en una menor concentración de GABA en el espacio intersináptico

y, como consecuencia, en una disminución de la combinación del aminoácido con el receptor y en una menor inhibición (1). Existen múltiples evidencias experimentales que indican que cuando la actividad de la GAD disminuye ocurren convulsiones. Algunas de ellas se revisan a continuación.

Se conoce un número muy elevado de sustancias que inhiben la actividad de la GAD "in vivo", y todas ellas producen convulsiones. Una pequeña parte de esta larga lista se mencionan a continuación; Oxígeno de alta presión, Tiosemicarbazida, Isonicotinil-hidrazida y 1,1-dimetilhidrazina. Es de hacerse notar que las convulsiones ocurren cuando la actividad de la GAD disminuye hasta un cierto límite, es decir que cuando se estudia el efecto del tratamiento con distintas sustancias que producen convulsiones, sobre la actividad de la GAD, en función del tiempo, se ha observado que es en el momento de la máxima inhibición de la GAD, en cada caso, cuando aparecen las convulsiones (1). Por otro lado, los resultados obtenidos de experimentos en los que se aislaron las terminales sinápticas del cerebro de ratones sacrificados durante convulsiones producidas por una sustancia que inhibe específicamente la actividad de la GAD, y midiéndose la actividad de esta enzima en dichas terminales aisladas (sinaptosomas), mostraron que la actividad de la GAD disminuyó más de 60 por ciento en los sinaptosomas completos, y casi 50 por ciento en la fracción soluble de ellos (sinaptoplasma) (2).

Las evidencias experimentales señaladas en el párrafo anterior apoyan la hipótesis presentada más arriba, en el sentido de

que la regulación de la excitabilidad cerebral se ejerce mediante la actividad de la GAD en las terminales sinápticas inhibidores (GABA-érgicas), la cual determina el mantenimiento de una concentración adecuada de GABA en el espacio intersináptico y por consiguiente una inhibición de algunos circuitos neuronales. Cuando el funcionamiento de las sinapsis GABA-érgicas se impide por inhibición de la GAD, o por bloqueo del receptor al GABA, ocurren convulsiones.

Sería conveniente en éste momento exponer el mecanismo Inmunológico de la Epilepsia.

1.3.3 Mecanismo inmunológico de las crisis epilépticas

Se piensa que las descargas epilépticas pueden ser el resultado de una respuesta autoinmune a un antígeno liberado durante la destrucción tisular. Un posible mecanismo involucra el bloqueo por parte de los anticuerpos, de los sitios receptores para el GABA en la sinapsis, con lo cual el efecto inhibitor se reduce (16).

Es decir; una explicación sobre la epileptogénesis en términos inmunológicos propone que las alteraciones en las descargas eléctricas que comprende la epilepsia, podrían ser el resultado de una respuesta autoinmune dirigida contra los sitios receptores transmisores (probablemente inhibitoria) en el momento de la sinapsis. Por analogía con la miastenia gravis, esto reduciría la transmisión sináptica. Esta reacción inmunológica

podría ser activada por exposición del antígeno durante la destrucción - tisular, debido a varios factores, (por ejemplo: un tumor, una crisis epiléptica, una tendencia genética, hipotensión, una alta corriente eléctrica o bien a un agente infeccioso) (16).

Una evidencia clínica es el hecho de que la mayor parte de los tipos de epilepsia están asociados con daño de tejidos (19).

Los trabajos que dieron la evidencia experimental, fueron - realizados por Mihailovic y Cupic (32). Quienes reportaron descargas epileptiformes en el hipocampo de monos después de una inyección de gamma-globulina anti-hipocámpica cruda, y descargas similares en el núcleo caudal después de una inyección con gamma-globulina anticaudal. Con aplicaciones locales de sueros inmunes frente a fracciones sinaptosomales, Bowen et. al (9) produjeron descargas epilépticas focales en ratas. Una evidencia similar fué obtenida independientemente por Karpiak et al (26) con una inyección subdural de suero frente a la fracción de membrana sináptica. No se conoce ninguna evidencia experimental directa contra la base inmunológica (16).

Este trabajo de Mihailovic y Cupic implica también que los anticuerpos contra los antígenos del cerebro puedan ser completamente específicos (16). Esto podría explicar el carácter focal de algunas descargas epilépticas, y en particular, el desarrollo de focos secundarios en el hemisferio contralateral, aún después de la sección de la comisura.

Posiblemente esta relación entre la epilepsia y la inmunología - podría apoyarse en algunos aspectos inmunológicos que a continuación se mencionan.

1.3.4 Aspectos inmunológicos de la Epilepsia

Autoinmunidad en epilepsia experimental.

Si la inmunidad humoral está involucrada en la formación de un foco epileptogénico, éste puede ser causado por la liberación en forma exagerada de antígenos (asociados a la epilepsia) cerebrales (de la lesión primaria) a la circulación sistémica y que después son eliminados por la orina. Diversos antígenos (asociados a la epilepsia) cerebrales resultan extraños para el aparato inmunológico y pueden inducir la producción de auto-anticuerpos(24); por lo tanto, en un paciente con epilepsia se puede llevar a cabo la investigación de los anticuerpos específicos en el suero y de los antígenos asociados a la epilepsia en la orina.

La congelación local de la corteza cerebral es una técnica para la producción de epilepsia en forma experimental en animales. Este procedimiento puede inducir a la liberación de antígenos cerebrales asociados a la epilepsia (7). La inmunización intratecal conduce a la formación de anticuerpos específicos al antígeno asociado a la epilepsia con títulos tan altos o igualmente altos que aquellos obtenidos por una inmunización ordinaria (8). Bowen y colaboradores (1968) demostraron que éste es un mecanismo biológico que demuestra que el congelamiento

local de la corteza cerebral resulta en la liberación de antígenos (asociados a la epilepsia) cerebrales circulantes(7).

Sin embargo, la inoculación sistémica de anticuerpos específicos cerebrales no llegan a producir actividad epileptiforme cuando existe una barrera cerebral intacta (32). La barrera cerebral puede ser rota por cambios osmóticos, por ciertas drogas o por la presencia de crisis epilépticas y convulsiones. En forma experimental, la barrera cerebral ha sido vencida por aplicación intracortical directa de anticuerpos. Mihailovic y Cupic (1971) demostraron que la inyección intracortical de anticuerpos contra estructuras cerebrales en animales de experimentación producen movimientos repetidos con formación de poliespigas; y que desarrollan por sí mismos actividad epileptiforme. Ellos concluyeron que esta actividad podría ser atribuida a la acción de anticuerpos anticerebrales (frente al antígeno asociado a la epilepsia) completamente específicos (32).

En experimentos subsecuentes en donde se utilizaron sueros frente a antígenos cerebrales asociados a la epilepsia purificados se observó que tienen una actividad específica frente a componentes de la membrana sináptica. Esto es específicamente el caso con gangliósidos, los cuales se ha visto que están funcionalmente relacionados con la actividad eléctrica del tejido nervioso (25).

Cuando una condición epiléptica es obtenida en forma experimental, los animales pueden desarrollar un foco secundario en el hemisferio contralateral. La explicación que ha sido amplia--

mente aceptada es la que se refiere a la propagación de los impulsos eléctricos a través de las comisuras (8).

Esta información en relación al efecto de los anticuerpos - frente a estructuras cerebrales sobre la actividad eléctrica de la corteza cerebral ha contribuido real y grandemente a reavivar la hipótesis de qué mecanismos inmunológicos están realmente involucrados en la patogénesis de las descargas o crisis epilépticas.

Immunodeficiencia en la Epilepsia

Existe actualmente buena documentación en relación a que diver sos pacientes con epilepsia presentan una deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA). La deficiencia selectiva de - IgA se ha definido como una concentración de IgA sérica menor a 5mg/100ml.; no habiendo deficiencia de otras inmunoglobinas, y una inmunidad celular normal (24). Este es presumiblemente el estado inmunodeficiente más común y más importante.

En 1971, Sorrell et al (47), reportaron la ocurrencia de defi ciencia de IgA entre pacientes que recibían terapia con drogas anticonvulsivas. Esta observación fue rápidamente confirmada por varios investigadores (57). Bajas concentraciones de IgA en suero fueron encontradas en un 10-20% de pacientes epilépticos; mientras que el estado de deficiencia total de IgA se encontró en 2-5% de pacientes epilépticos.

Entonces, la baja concentración de IgA que se ha encontrado en el suero de pacientes epilépticos, podría ser causada por el uso de drogas antiepilépticas; o bien la epilepsia podría estar asociada con la deficiencia de IgA (Independientemente de las drogas anticonvulsivas).

Cualquiera que el caso pueda ser, todas estas observaciones son de considerable interés y las preguntas a que dieran lugar deberían proseguirse para su investigación y respuestas.

1.4 La epilepsia.- Implicación en el Campo de la Química Legal

Alguna vez se ha hecho referencia a la locura como la pérdida de la libertad y ello en el doble sentido, filosófico y psicológico. Si la locura es pues la desposesión del propio destino la epilepsia supone una alteración temporalmente más limitada pero también importante. Al sufrir una crisis de tipo del gran mal o una ausencia, por breve que ella sea, se pierde la conciencia del momento vivido, del presente, pero también se esfuma el pasado. Se quiere decir con estos breves conceptos iniciales, que la locura y la epilepsia privan del funcionamiento cabal del sistema nervioso, que hace posible tener conciencia del estar ahora y aquí.

Dado que este problema implica infinidad de resonancias sociales, se tratará en este trabajo de analizar un aspecto de tal problema: el epiléptico ante y con su conducta social.

Se observan fundamentalmente dos tipos principales de psicosis entre los epilépticos: periodos confusionales y - psicosis esquizofreniformes (35).

En algunos pacientes con epilepsia centroencefálica se desen^u cadenan estados confusionales que pueden durar algunas horas. Puede ser subsecuente a una crisis o estar asociados a un pe^u riodo de actividad electroencefálica francamente alterada sin que se produzca crisis ninguna. Durante estas perturbaciones de conciencia, se puede llevar a cabo actos mecánicos de muy diferente tonalidad. El caso del paciente que abrocha y desabro^u cha los cordones de los zapatos, multiplicando estos movimientos durante horas, contrasta fuertemente con las agresiones y homicidios más brutales que pueden predecirse en tales circun^u stancias (6). No se quiere dejar la impresión de que el paciente epiléptico es un delincuente en potencia y un peligro social constante; ya que el número de actos delictivos cometidos en tales estados psicopatológicos es menor si lo comparamos con los que se efectúan, por ejemplo, en estados de intoxicación sea alcohólica o de otro tipo.

Sin embargo, a través de toda la historia, la epilepsia ha sido víctima de mala prensa; En la antigua Grecia fue llamada algunas veces el mal Herculéo, debido a que se pensaba que Hércules había asesinado a su familia en un arrebatu^u incontrolable de ira (29). Dos mil años más tarde, Michael Crichton escribió en EL HOMBRE TERMINAL: "Los epilepticos están predis^u puestos a un comportamiento violento y agresivo durante sus

ataques".

De hecho, los hilos que unen a la violencia y a la epilepsia son muy débiles y enredados.

Si en realidad el epiléptico está más propenso a la criminalidad y a presentar comportamientos antisociales que su contraparte en la población general, la pregunta es: ¿Por qué? Debemos examinar la asociación de la epilepsia con comportamientos impulsivos y violentos y otros crímenes.

Sin embargo, algunos pacientes cuyos ataques provienen de un foco epileptogénico en el lóbulo temporal, pueden mostrar cambios de personalidad con inestabilidad emocional, y caracteres esquizoides (54). Tales pacientes tienen probablemente, un ajuste social muy pobre. Estos patrones persistentes de comportamiento no son en sí debidos solamente a un ataque súbito. Son también estados confusos prolongados, consecuencia de repetidos accesos menores de otros tipos (ausencias, espasmos) en donde puede ocurrir comportamiento antisocial (6).

Un estado convulsivo frecuentemente es un síntoma de encefalopatía crónica, ya sea de origen perinatal o bien adquirida a través de un trauma o por otras causas. El paciente deficiente mental o dañado del cerebro puede ser fácilmente llevado por inercia hacia patrones de comportamiento que son inaceptables o realmente hostiles para la sociedad en la que no puede competir, debido a la falta de entendimiento, desajuste, frustración, irritabilidad, comportamiento impulsivo o por carencia de

habilidad para planear (35). Para tales personas, el estado epiléptico es por sí mismo una de las causas del comportamiento antisocial.

La mayor parte de los epilépticos sin una encefalopatía mayor, pueden, y de hecho se integran a la fuerza de trabajo y al sistema social, a pesar de sus breves periodos ocasionales de incapacidad causados por los ataques y sus consecuencias inmediatas. Para estas personas, la característica más seria de su incapacidad es el rechazo social del cual sufren debido a sus accesos. Este ostracismo es especialmente dañino para los niños en edad escolar que están impedidos por sus accesos y se apartan de sus amigos.

El retiro de los epilépticos y sus sentimiento de rechazo, combinado con el perjuicio que experimentan a través de su madurez, los conduce a inadecuadas oportunidades de educación, matrimonio, empleo y otras actividades. Por supuesto su auto-estimación es baja y su selección de compañeros y socios será con aquellos que tengan impedimentos emocionales, mentales o físicos.

Así pues existen muchas posibles razones por las que las personas con epilepsia pueden ser diferentes a la generalidad (3):

1. Los ataques epilépticos episódicos que les pueden ocurrir a cualquier tiempo, con o sin aviso, pueden interferir muy significativamente muchas de las actividades normales de personas de su edad. Por ejemplo; muchos tienen prohibido

manejar un coche o una motocicleta.

2. Sobreprotección.

3. La epilepsia es un mal que aún engendra muchos perjuicios. El rechazo de la sociedad y particularmente de sus compañeros los lleva a la inseguridad, y ésta puede conducirlo a la desviación.

4.- La mayor parte de la gente con epilepsia tiene que tomar continuamente medicamentos anticonvulsivos. Si la epilepsia es difícil de controlar, la cantidad de medicamentos que reciben puede ser tan alta que algunas veces sobrepasa al nivel tóxico. Existe otro efecto "tóxico" más sutil, pero muy real que es el de que el paciente debe ingerir su medicina 2 ó 3 veces al día, y ésto hace recordar constantemente al paciente como a sus familiares que es "diferente".

5.- Aparte de la posibilidad general de las personas con epilepsia de ser menos seguras que la generalidad y consecuentemente más propensos a comportamientos desviados, existe la evidencia de que las personas que sufren epilepsia del lóbulo temporal estén más propensos a tener un comportamiento agresivo. Desde los primeros trabajos de Kluver y Busy (1939), muchos trabajos han demostrado que el lóbulo temporal tiene influencia sobre la agresividad.

Así surge la pregunta: ¿ Formando parte de un grupo - con muy bajas expectativas personales y sociales, el epiléptico

puede terminar en prisión?.

Los siguientes casos podrían caracterizar el problema que se presenta en este trabajo.

El predominio de violencia entre delincuentes con síntomas que sugieren ataques psicomotores, fue demostrado en un estudio reciente del estatus psiquiátrico-Psicológico de 285 niños sometidos a decisión de una corte juvenil en Connecticut, U.S.A. (36). Se revisaron los récords psiquiátricos por EEG de los niños que manifestaron síntomas de ataques psicomotores. De los 285 niños, 18 habían experimentado episodios de pérdida completa de contacto conciente con la realidad, que duraron desde varios segundos, hasta varias horas; en ocasiones, estos episodios se observaron durante la entrevista psiquiátrico o las pruebas psicológicas. Cuatro niños tuvieron historias de automatismos con frecuencia asociados con ataques psicomotores, tal como movimientos de labios y boca. De los 18 niños con síntomas psicomotores 8 (44%) habían sido arrestados por crímenes de violencia personal extrema incluyendo dos asesinatos. Más aún, otros seis que habían sido juzgados por violaciones menos graves como pintas de la escuela u ofensas a la propiedad, habían atacado, de hecho, a otros individuos en la escuela o en sus casas, pero fueron acusados con menos ofensas. Así, de 18 delincuentes con síntomas psicomotores, 14 estuvieron comprometidos en serios actos de violencia.

Los ataques violentos contra personas, constituyeron sólo el 8% de las ofensas cometidas por niños que fueron remitidos a la

corte juvenil, y 9% de los vistos en dicha corte que fueron enviados para una evaluación psiquiátrica-psicológica. La incidencia de arrestos por actos de violencia, fue significativamente más alta en el grupo con síntomas psicomotores.

En este grupo, 11 de los 14 EEGs fueron anormales, con 3 demostrando focos temporales.

El predominio de síntomas sugiriendo ataques psicomotores entre jóvenes violentos es también alto. En un estudio, 97 hombres jóvenes arrestados por delincuencia fueron divididos en dos grupos dependiendo de su grado de comportamiento violento (3). Diecinueve, considerados totalmente no violentos o "menos" violentos, habían cometido episodios aislados de delito de incendio, porte de armas o amenazas con armas descargadas.

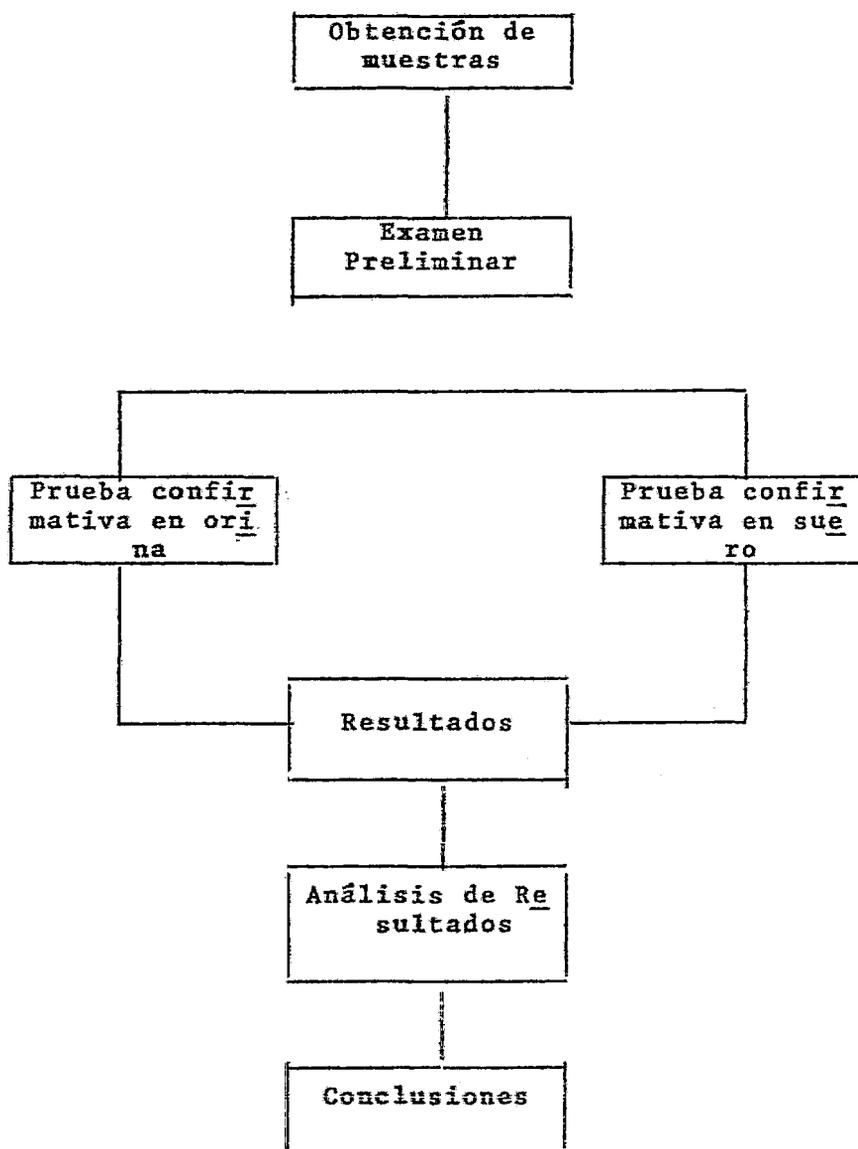
El otro grupo de 78, habían cometido realmente, más de una ofensa seria contra alguna persona (asalto, uso de armas, violación, incendio u homicidio). Los síntomas sugiriendo ataques psicomotores, fueron significativamente más prevalentes en el grupo más violento; 72% experimentaron al menos dos de tales síntomas. Estos incluyeron, lapsos de memoria, perdidas momentáneas de conciencia, accesos de mareos seguidos de fatiga, estados como de sueño, ansiedad no provocada, o alucinaciones olfatorio-gustatorias. Del grupo más violento, 30% tenían una historia de ataques de gran mal o una anomalía específica del EEG (retardos focales o bloqueos), o ambos.

Muchos episodios de comportamiento violento fueron recordados incompletos, incorrectos, asociados con extraños sentimientos de irrealidad, o estados como de sueño y seguidos por fatiga o laxitud.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, se puede decir que la impresión que se tiene es que en términos generales, las personas con epilepsia están más propensas a presentar problemas de comportamiento. Así mismo que las personas con epilepsia del lóbulo temporal están aún más propensas a dicho problema, que otras personas con otro tipo de epilepsia.

CAPITULO 2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Diagrama



Se obtuvieron cinco mililitros de sangre venosa de cada paciente temprano en la mañana y antes del desayuno, realizando la separación del suero por centrifugación, parte de éste fué usado para efectuar estudios de rutina y en el remanente del suero se llevó a cabo la identificación de anticuerpos frente a los antígenos asociados a la epilepsia; almacenando los sueros en refrigeración inmediatamente después de haberse obtenido hasta el momento de ser utilizados.

Además se colectaron muestras de orina de 24 horas completas para investigar la presencia de los antígenos asociados a la epilepsia.

Después de medir el volumen de cada muestra de orina se conservaron con cuatro volúmenes de alcohol etílico del 96° y se almacenaron en refrigeración hasta el momento de ser utilizados.

Para éstas pruebas se adoptó el método de fijación en superficie y retención del colorante por ser un procedimiento económico, de fácil manejo, que proporciona resultados rápidos y que deja como constancia de la prueba un documento gráfico permanente.

Las siguientes pruebas fueron realizadas: Primeramente con el objeto de seleccionar los sueros en que se sospeche la posible presencia de anticuerpos frente a los antígenos asociados a la epilepsia se realizará la prueba preliminar o de selección, y posteriormente éstos sueros se someterán a pruebas de confirmación mediante la investigación del antígeno asociado a la

epilepsia en la orina (Prueba confirmativa en orina) y mediante la identificación de los anticuerpos correspondientes en el suero (Prueba confirmativa en suero).

2.2 Obtención de Muestras

GRUPO A

Se investigaron primeramente los sueros y orina de 20 pacientes epilépticos tratados en el departamento de Neurología del Centro Médico Nacional y en instituciones Neuropsiquiátricas particulares. Los pacientes comprendieron: 10 hombres entre los 3 y 23 años de edad (edad media 8 años); y 10 mujeres entre los 7 y los 24 años de edad (edad media 16 años); 8 con crisis parciales con sintomatología elemental con síntomas motores y 12 con crisis generalizadas, ausencias (pequeño-mal) ; Los 2 grupos de pacientes nunca habían recibido terapia anticonvulsiva y el único criterio adicional para la selección fue su buena voluntad y colaboración en la toma de muestras durante la realización del trabajo.

El objeto de trabajar con un grupo de pacientes con diagnóstico de epilepsia conocido y confirmado por médicos responsables es por un lado, el investigar en la orina de estos pacientes la posible presencia de los antígenos asociados a la epilepsia; y en el suero, identificar los anticuerpos específicos para el antígeno, utilizando la prueba de fijación en superficie y retención del colorante; y de acuerdo a los resultados

obtenidos proponerla como una prueba auxiliar en el diagnóstico preliminar de la epilepsia.

GRUPO B

El siguiente grupo para estudio consistió de 20 pacientes de ambos sexos con epilepsia severa, todos ellos atendidos en el departamento de Neurología del Centro Médico Nacional y en instituciones Neuropsiquiátricas particulares. Los pacientes comprendieron 10 hombres entre los 5 y los 20 años de edad (edad media 13 años) y 10 mujeres entre los 7 y los 20 años de edad (edad media 15 años), 4 con crisis parciales - con sintomatología elemental; 4 con crisis parciales con sintomatología compleja y dos con crisis generalizadas.

Todos los pacientes han recibido una terapia anticonvulsiva por más de 3 años (todos ellos recibieron Epamin en dosis diaria de 180- 400 mg; y algunos de ellos en combinación con fenobarbitona o carbamazepina), terapia que se mantuvo durante la realización del trabajo con el fin de prevenir la gravedad de los ataques. Cada uno de los pacientes (o sus familiares) fueron informados del propósito de éste estudio y estuvieron de acuerdo en la toma de muestras.

El objeto de trabajar con un grupo de pacientes con diagnóstico de epilepsia comprobada y que reciben una fuerte terapia anticonvulsiva es poder establecer si bajo la influencia de tales medicamentos es posible realizar la búsqueda de anticuerpos (en el suero) y antígenos (en la orina) asociados a

la epilepsia aplicando el método de fijación en superficie y retención del colorante, o si la medicación establecida podría resultar en una limitante para la aplicación de la prueba como una posible forma de diagnóstico.

GRUPO C

Por otro lado se realizaron numerosas visitas a centros de rehabilitación donde están recluidas las personas de comportamiento desviado.

Obteniéndose por cortesía de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal 217 muestras de sueros de personas convictas por crímenes, que forman parte de la población del Reclusorio Sur y que tienen ya un diagnóstico clínico-psicológico conocido y comprobado.

El trabajo realizado con estas muestras perseguirá dos objetivos fundamentales.

Primero: Correlacionar el diagnóstico de epilepsia, obtenido mediante la aplicación de la prueba de fijación en superficie con el diagnóstico obtenido mediante exámenes de laboratorio y electroencefalograma y comprobado por el Laboratorio de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal. Y además determinar el porcentaje de epilépticos que se encuentran en esta población y de acuerdo con los resultados obtenidos apoyar o no la hipótesis que se tiene de que en términos generales, las personas con

epilepsia están más propensas a presentar problemas de comportamiento y así mismo que las personas con epilepsia del lóbulo temporal están aún más propensas a dicho problema que otras personas con otro tipo de epilepsia.

GRUPO D

Se dispuso además de 300 sueros provenientes de personas aparentemente normales y que están designadas para ocuparse de la seguridad social de la Ciudad de México.

Persiguiéndose el siguiente objetivo: Diagnosticar en dicha población los posibles casos de epilepsia inaparente mediante la aplicación del método de fijación en superficie y corroborar el diagnóstico obtenido con los métodos convencionales de Laboratorio y Gabinete que incluyen Historia Clínica completa y Electroencefalograma.

2.3 Fundamento de la Prueba de Fijación en Superficie

La fijación en superficie es un nuevo método que permite reconocer reacciones antígeno-anticuerpo, que se llevan a cabo al mezclar sueros inmunes con sus antígenos específicos.

Primeramente sobre una laminilla de vidrio perfectamente lavada y desengrasada y mediante asas de plástico calibradas de 2 mm. de diámetro, se colocan 0.02 ml. de suero conteniendo los anticuerpos específicos y 0.02 ml. del antígeno correspondiente, procediendo a mezclarlas perfectamente durante 2 a 3 minutos.

De tal manera que al relaizar la mezcla se llevará a cabo la reacción Ag-Ac y formación del complejo inmunológico.

Se procede en seguida a realizar diluciones seriadas de las mezclas con solución salina isotónica que van desde 1:2 hasta 1:10; cada dilución se aplica mediante una asa de plástico calibrada de 2 mm. de diámetro, sobre tiras de papel LKB especial (6834 B Scheliecher and Schuell No. 2045 b Mgl) de 5 cm de largo por 3 cm. de ancho, en el cual se depositan y permanecen adheridas.

Al llevarse a cabo la reacción Ag-Ac y formar complejos, estos tienden a sedimentar debido a su peso molecular, fijandose a la superficie del papel LKB, por otro lado; se cree que bajo la influencia del antígeno las inmunoglobulinas del suero sufren cambios en su potencial eléctrico pasando de

proteína hidrófila a la hidrófoba, perdiendo por lo tanto - su capacidad de mantenerse en equilibrio o de permanecer en forma soluble en el suero, tendiendo en consecuencia a separarse del suero precipitante y depositándose sobre la superficie del papel LKB.

Posteriormente con el objeto de poner de manifiesto que el complejo inmunológico se ha fijado sobre la superficie del papel LKB; la tira de papel se somete primeramente a una tinción específica de proteínas con una solución acuosa al 0.2% de Azul de Bromofenol durante 5 minutos; y después a fijación de color sumergiendo la tira en alcohol-ácido durante 5 minutos.

Observándose que el complejo inmunológico presenta la propiedad de retener fuertemente el colorante.

Y finalmente la tira de papel LKB así tratada, se somete a lavado bajo el chorro de agua, con el objeto de diferenciar las reacciones positivas de las negativas; dado que en las reacciones positivas se forman complejos Ag-Ac, que tenderán a permanecer intensamente teñidos y adheridos al papel aún después de lavado; en cambio las reacciones negativas serán eliminadas fácilmente por dicho lavado.

Esta propiedad del complejo inmunológico ha justificado que la prueba se designe como Fijación en Superficie y Retención del Colorante.

En la prueba se corren controles positivos y negativos con el objeto de tener un patrón de comparación y poder emitir

un resultado mas objetivo.

A continuación en la figura 1 se describen en forma esquematizada los pasos que se siguen en la realización de la prueba de fijación en superficie y retención del colorante, (esquema de la prueba de fijación en superficie y retención del colorante).

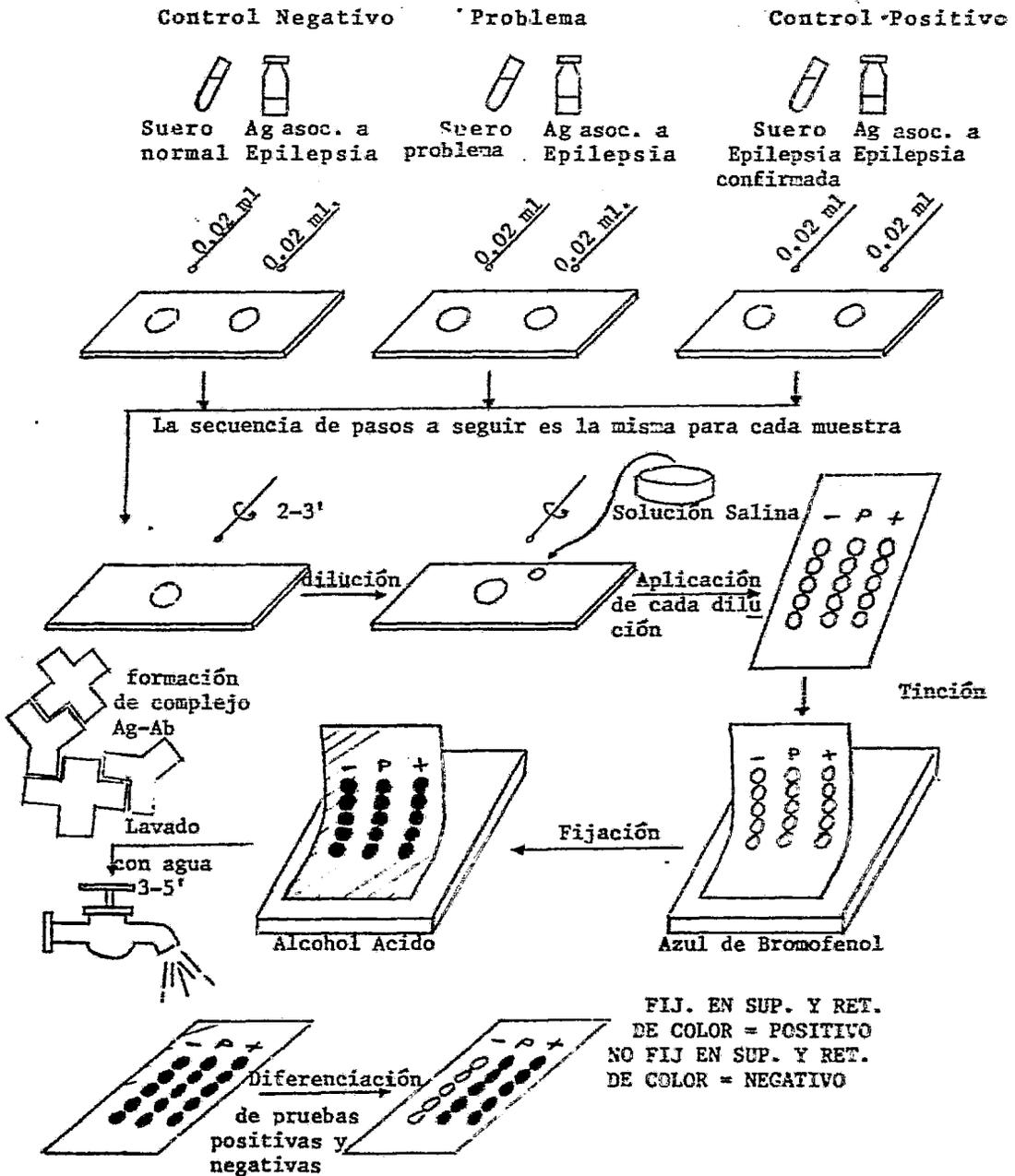
2.4 Prueba Preliminar o de Selección

Aún cuando la prueba de fijación en superficie permite resolver en cuestión de 20-30 minutos si la mezcla del antígeno asociado a la epilepsia y suero produce fijación en superficie y retención del colorante, en el caso de examinar centenares de sueros, (que es lo que se ha pretendido realizar en éste trabajo) sería necesario contar con numeroso personal y equipo; por lo que, con el objeto de simplificar la prueba se utilizó un método preliminar que permite realizar pruebas de selección de los sueros sospechosos de reaccionar con el antígeno asociado a la epilepsia, con el fin de eliminar - aquellos sueros que resulten negativos.

Esta prueba preliminar consiste en utilizar tiras de papel LKB especial impregnadas con el antígeno asociado a la epilepsia que se obtiene de la orina de pacientes epilépticos. A continuación se dara a conocer el procedimiento recomendado para realizar la prueba preliminar o de selección.

FIGURA 1

ESQUEMA DE LA PRUEBA DE FIJACION EN SUPERFICIE



2.4.1 Método

- 1.- Los sueros para prueba deben diluirse en proporción de 1:5 con solución salina isotónica.
- 2.- Diluir los sueros control positivo y negativo en proporción 1:5 con solución salina isotónica.
- 3.- Recortar el papel LKB especial impregnado con antígeno asociado a la epilepsia, en forma de tiras de 8 cm. de largo x 4 cm. de ancho.
- 4.- Sobre las impresiones de antígeno de la tira reactiva se aplica cada una de las muestras de suero por probar, mediante una asa de plástico de 2 mm. de diámetro procurando formar pequeños círculos de unos 8-10 mm. de diámetro, se realiza una segunda aplicación sobre la misma muestra y se dejan secar a temperatura ambiente de 5-10' (En la tira reactiva de las dimensiones señaladas, se pueden acomodar 8-10 muestras problema).
- 5.- Se aplican por duplicado en cada tira reactiva el suero control positivo y negativo en la misma forma como se describió para los sueros problema
- 6.- La tira reactiva así preparada se sumerge en una solución acuosa al 0.2% de azul de Bromofenol durante 3-5' para su tinción.
- 7.- Posteriormente se fija el color sumergiendo la tira reactiva ya teñida a la solución de alcohol ácido durante 3-5'.
- 8.- Finalmente la tira reactiva se somete a lavado bajo la acción del chorro de agua, con el objeto de ver que muestras presentan fijación en superficie y retención del colorante.

9.- El tiempo de lavado dependerá en gran medida del tiempo que se necesite para que los controles negativos sean decolorados y arrastrados por el agua.

2.4.2 Interpretación

Las muestras del suero problema que en comparación con el control negativo sean decoloradas y eliminadas totalmente - durante el lavado, serán consideradas como negativas.

Las muestras de sueros problema que en comparación con el control positivo queden fijos en el papel LKB reactivo y retengan el colorante a intensidad comparable con el control, serán - consideradas como muestras sospechosas. La prueba preliminar o de selección, limita a relativamente pocos los sueros que habrán de someterse a pruebas individuales de confirmación - tanto en suero para la investigación de los anticuerpos, como en orina para la búsqueda de los antígenos asociados a la epilepsia.

2.5 Prueba Confirmativa en Suero

Los sueros que en la prueba de selección resulten sospechosos, se someterán a pruebas de confirmación individuales, empleando muestras de tales sueros con el antígeno soluble asociado a la epilepsia, corriendo simultáneamente controles positivos y negativos con el objeto de comparar resultados. Además se probará el suero problema frente al antígeno asociado a la esquizofrenia con el propósito de investigar la presencia de -

receptores libres, tanto de antígeno como de anticuerpo en el suero y la orina provenientes de dos padecimientos mentales diferentes; es decir, observar si se llevan a cabo reacciones cruzadas entre la epilepsia y esquizofrenia.

2.5.1 Método

1.- Sobre un portaobjetos perfectamente lavado y desengrasado y mediante asas de plástico calibradas de 2 mm. de diámetro, se colocan 0.02ml. de antígeno asociado a la epilepsia y a un lado 0.02 ml. de un suero problema procediendo a mezclarlas perfectamente durante 2 a 3'.

2.- Se procede en seguida a realizar diluciones seriadas de la mezcla con solución salina isotónica, la cual se aplica - mediante una asa de plástico calibrada de 2mm. de diámetro, obteniéndose diluciones que van de 1:2-1:10, y que se van transfiriendo mediante las mismas asas a una tira de papel LKB especial de 4 a 5 cm. de largo x 3.5 cm de ancho.

3.- Se corren sueros control positivo y control negativo que se mezclan con el antígeno asociado a la epilepsia, se diluyen y se aplican en la misma forma que los sueros problema.

4.- Los sueros problema se prueban por separado frente al - antígeno asociado a esquizofrenia en la forma antes descrita.

5.- Se dejan secar las tiras de papel LKB a temperatura ambiente durante unos 5'.

6.- La tira reactiva así preparada se sumerge en una solución acuosa al 0.2% de azul de Bromofenol durante 3-5' para su tinción.

7.- Posteriormente se fija el color sumergiendo la tira reactiva ya teñida a una solución de alcohol-ácido durante 3-5'.

8.- Finalmente la tira reactiva se somete a un lavado bajo la acción del chorro de agua, con el objeto de ver que muestras presentan fijación en superficie y retención del colorante.

9.- El tiempo de lavado dependerá en gran medida del tiempo que se necesite para que el control negativo sea decolorado y arrastrado por el agua.

2.5.2 Interpretación

Si la muestra problema en comparación con el control negativo, es decolorada y eliminada completamente durante el lavado, - será considerada como negativa.

Si la muestra problema queda fija en el papel LKB especial y retiene fuertemente el colorante será considerada como positiva y habrá que confirmarse mediante la prueba confirmativa en - orina.

Si la muestra problema que se prueba frente al antígeno asociado a la esquizofrenia en comparación con el control negativo es decolorada y eliminada completamente durante el lavado, será considerada como negativa.

Si la muestra problema que se prueba frente al antígeno asociado a la esquizofrenia en comparación con el control positivo queda fija en el papel LKB especial y retiene fuertemente el colorante será considerada como positiva y se podrá

pensar en la posibilidad de una reacción cruzada entre el anticuerpo específico de la epilepsia y el antígeno asociado a la esquizofrenia.

2.6 Prueba Confirmativa en Orina

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en las orinas problema.

Se ha propuesto el nombre de urodiagnóstico a un procedimiento inmunológico en el que se utiliza para pruebas de fijación en superficie sustancias de propiedades antigénicas específicas que están presentes en la orina de los pacientes y que constituye una prueba confirmativa adicional para el diagnóstico de la epilepsia.

Las orinas problema son puestas en contacto con sueros controlados positivos que contienen anticuerpos específicos para el antígeno asociado a la epilepsia.

2.6.1 Método

- 1.- En un frasco de vidrio perfectamente limpio y desengrasado se colecta la muestra que corresponde a la primera orina de la mañana.
- 2.- Se mide el volumen de la muestra de orina problema y se transfiere a un matraz erlenmeyer de 1 litro de capacidad.
- 3.- La muestra de orina se mezcla con cuatro volúmenes de alcohol etílico al 96° y se agita moderadamente durante 5'.
- 4.- Se deja reposar la mezcla durante 24-48 horas; para que

se separen y precipiten las sustancias de propiedades antigénicas que se encuentran presentes en la orina.

5.- Se decanta el sobrenadante y el sedimento se concentra por centrifugación.

6.- El precipitado se lava varias veces con solución salina isotónica, para eliminar en lo posible el exceso de alcohol.

7.- Sobre un portaobjetos perfectamente lavado y desengrasado y mediante asas de plástico calibradas de 2mm. de diámetro, se colocan 0.02 ml. de extracto urinario problema y se deja secar a temperatura ambiente (con el objeto de que se evapore el alcohol que este presente en la muestra), y a un lado se coloca 0.02 ml. de un suero positivo con anticuerpos específicos a los antígenos asociados a la epilepsia, procediendo a mezclarlas perfectamente durante 2 - 3'.

8.- Se procede enseguida a realizar diluciones seriadas de la mezcla con solución salina isotónica, la cual se aplica mediante una asa de plástico calibrada de 2mm. de diámetro, obteniéndose diluciones que van de 1:2-1:10, y que se van transfiriendo mediante las mismas asas a tiras de papel LKB especial de 4 a 5 cm. de largo x 3.5 cm. de ancho, en el cual se depositan.

9.- Las orinas problema también se prueban con un suero normal, que servirá como control negativo, mezclandose, diluyendose y aplicandose en la forma antes descrita.

10.- Se deja secar la tira de papel LKB a temperatura ambiente durante unos 5'.

11.- La tira reactiva así preparada se sumerge en una solución acuosa al 0.2% de azul de Bromofenol durante 3-5' para su tinción.

12.- Posteriormente se fija el color sumergiendo la tira reactiva ya teñida a la solución de alcohol ácido durante 3-5'.

13.- Finalmente la tira reactiva se somete a lavado bajo la acción del chorro de agua, con el objeto de ver que muestras presentan fijación en superficie y retención de colorante.

14.- El tiempo de lavado dependerá en gran medida del tiempo - que se necesite para que el control negativo sea decolorado y arrastrado por el agua.

2.6.2 Interpretación

Si la muestra problema en comparación con el control negativo es decolorada y eliminada completamente durante el lavado, - será considerada como negativo.

Si la muestra problema queda fija en el papel LKB especial y retiene fuertemente el colorante será considerada como positivo.

2.7 Materiales y reactivos

2.7.1 Material

Tubos de ensayo de 12 x 100 mm. con tapón

Tubos de ensayo de 15 x 160 mm. con tapón

Aplicadores de madera

Gradillas

Jeringas de 5 ml.

Torundas de algodón

Pipetas de 1 ml.

Pipetas de 2 ml.

Pipetas de 5 ml.

Pipetas capilares con bulbo de hule

Asas de Plástico calibradas de 2mm de diámetro

Pinzas de disección

Material para lavado

Portaobjetos

Centrífuga con campanas de fierro para 8 tubos de 15 ml.

Centrífuga con campanas de fierro para 4 tubos de 50 ml.

Papel LKB especial (6834 B Scheliecher and Schuell No. 2045 b Mgl)

Matraz Erlenmeyer de 1 lt.

Matraz Erlenmeyer de 4 lt.

Probeta graduada de 100 ml.

Probeta graduada de 500 ml.

Probeta graduada de 1 lt.

Abanico eléctrico

Embudos de vidrio

2.7.2 Reactivos

-Solución Salina Isotónica (0.85%)

-Suero Control Positivo

Como controles positivos se ha dispuesto de sueros de pacientes provenientes de los laboratorios del Hospital de Neurología del Centro Médico Nacional, todos ellos con un diagnóstico

de epilepsia severa confirmado tanto por exploración clínica como por electroencefalograma; y que han mostrado tener anti cuerpos específicos al ponerlo a reaccionar con el antígeno asociado a la epilepsia.

Tales sueros se mantienen en congelación durante el tiempo - que den una fuerte reacción positiva.

-Suero Control Negativo

Como controles negativos se ha dispuesto de sueros de donadores sanos, estudiantes de medicina y trabajadores del laboratorio, igualados en edad y sexo; todos ellos sin ninguna relación con el servicio de neurología del Centro Médico - Nacional.

-Sueros Problema

-Orina Problema

-Obtención de los antígenos asociados a la epilepsia

De las orinas de los pacientes (donadores) con diagnóstico de epilepsia severa confirmado tanto por exploración clínica como por métodos convencionales de laboratorio y electroencefalograma, se han aislado sustancias con propiedades - antigénicas específicas, de la siguiente manera.

1.- En un recipiente de vidrio perfectamente limpio y desengrasado se colecta la muestra que corresponde a la orina de 24 horas.

2.- Se mide el volumen de la muestra de orina problema y se transfiere a un matraz erlenmeyer de 4 litros de capacidad.

- 3.- La muestra de orina se mezcla con cuatro volúmenes de alcohol etílico del 96° y se agita moderadamente durante 5'.
- 4.- Se deja reposar la mezcla de 24-48 horas; para que se separen y precipiten las sustancias de propiedades antigénicas que se encuentran presentes en la orina.
- 5.- Se decanta el sobrenadante y el sedimento se concentra - por centrifugación.
- 6.- El precipitado así obtenido se puede utilizar directamente o bien por adición de un volumen adecuado de solución salina se recuperan sustancias solubles que han manifestado tener propiedades antigénicas en pruebas realizadas con el suero de los pacientes secretores.

La obtención del antígeno asociado a la esquizofrenia se realiza en la forma descrita anteriormente, siendo los donadores, pacientes con esquizofrenia severa; que gentilmente fueron proporcionados por los médicos del Hospital Psiquiátrico - "Doctor Rafael Lavista".

Preparación del papel LKB especial impregnado con antígeno asociado a la epilepsia.

De la orina del paciente donador tratada con cuatro volúmenes de alcohol etílico 96° se obtiene un precipitado que después de 24-48 horas puede concentrarse por centrifugación. El sedimento obtenido será tratado con un volumen adecuado de solución salina isotónica para redissolver las sustancias con propiedades antigénicas.

El producto resultante contiene suficiente material antigénico que impregnado en tiras de papel filtro de calidad LKB especial, retiene después de secarlo, suficiente actividad antigénica para ser utilizado en las pruebas preliminares o de selección.

El papel desecado conserva su actividad antigénica hasta 2 meses después de su preparación.

-Azul de Bromofenol en solución acuosa al 0.2%

-Alcohol ácido (alcohol etílico al 50% en ácido acético al 10%)

-Alcohol etílico al 96°

-Agua Corriente

CAPITULO 3 RESULTADOS

La prueba de Fijación en Superficie y retención del colorante, como todo procedimiento rápido, está expuesto a interpretaciones erróneas o dudosas, por lo que se tuvo la precaución de repetirla tantas veces como fué necesario antes de registrar una decisión final.

3.1 Resultados obtenidos en pacientes con Epilepsia clínicamente comprobada, no sometidos a tratamiento con medicamentos anticonvulsivos.

Estos 20 sueros se consideraron como casos probados de Epilepsia teniendo en cuenta los informes recibidos de las instituciones particulares y Sanatorios de donde se obtuvieron, por lo tanto no fueron sometidos a la prueba preliminar o de selección, las pruebas realizadas en estas muestras fueron las siguientes:

3.1.1 Prueba Confirmativa en Suero:

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los sueros problema

Los 20 sueros se probaron frente al antígeno asociado a la epilepsia para investigar los anticuerpos específicos a éste y además frente al antígeno asociado a la esquizofrenia con el objeto de observar si se presentan reacciones cruzadas entre los dos padecimientos mentales

En cada una de las tiras de la prueba confirmativa de los sueros de los pacientes tanto sin tratamiento como con tratamiento, se corrió simultáneamente un suero normal como control negativo, el cual no dio reacción, no incluyéndose un control positivo ya que estos sueros provienen de pacientes con diagnóstico de epilepsia clínicamente comprobada.

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 1

3.1.2 Prueba Confirmativa en Orina:

Investigación de antígenos asociados a la epilepsia en las orinas problema.

Los extractos solubles de las 20 orinas se probaron frente a un suero con reacción positiva a los antígenos asociados a la epilepsia y frente a un suero normal.

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 2

3.2 Resultados obtenidos en pacientes con Epilepsia clínicamente comprobada, sometidos a tratamiento con medicamentos anticonvulsivos.

Estos 20 sueros se consideraron como casos probados de epilepsia teniendo en cuenta los informes recibidos de las instituciones particulares y Sanatorios de donde se obtuvieron, al igual que la población anterior, no fueron sometidos a la prueba preliminar o de selección.

Las pruebas realizadas en estas muestras fueron las siguientes:

CUADRO No. 1
PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

Investigación de anticuerpos frente a los antígenos asociados a la epilepsia en suero, me diante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Sueros de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, sin tratamiento.

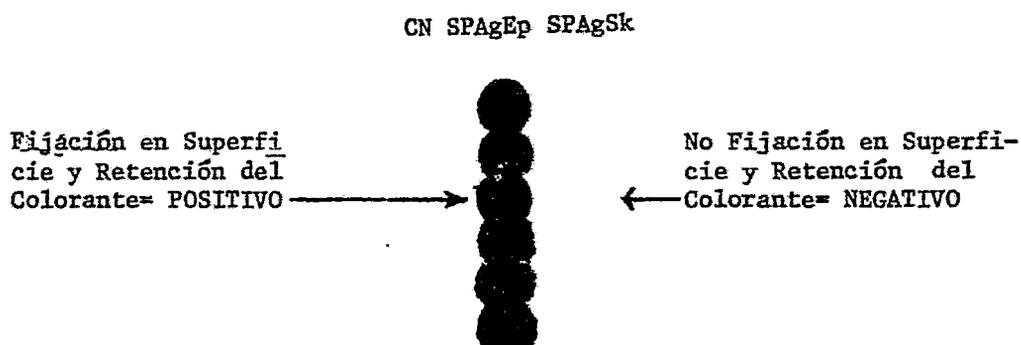
No. de Sueros	Edad Años	Sexo	Sueros problema probados frente al antígeno asociado a la epilepsia	Sueros problema probados frente al antígeno asociado a la esquizofrenia
1	3	M	Positivo	Negativo
2	2	F	Positivo	Negativo
3	3	M	Positivo	Negativo
4	5	M	Positivo	Negativo
5	5	M	Positivo	Negativo
6	8	M	Positivo	Negativo
7	8	M	Positivo	Negativo
8	8	M	Positivo	Negativo
9	8	M	Positivo	Negativo
10	10	F	Positivo	Negativo
11	13	F	Positivo	Negativo
12	14	M	Positivo	Negativo
13	16	F	Positivo	Negativo
14	16	F	Positivo	Negativo
15	16	F	Positivo	Negativo
16	20	F	Positivo	Negativo
17	23	M	Positivo	Negativo
18	23	M	Positivo	Negativo
19	24	F	Positivo	Negativo
20	24	F	Positivo	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILLUSTRACIONES LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 1

PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

Investigación de anticuerpos frente a los antígenos asociados a la epilepsia en suero, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Sueros de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, Sin tratamiento.



CN = Control Negativo

SP/AgEp= Suero Problema frente al Antígeno asociado a la epilepsia

SP/AgSk= Suero Problema frente al Antígeno asociado a la esquizofrenia

CUADRO No. 2

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Orina de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, sin tratamiento.

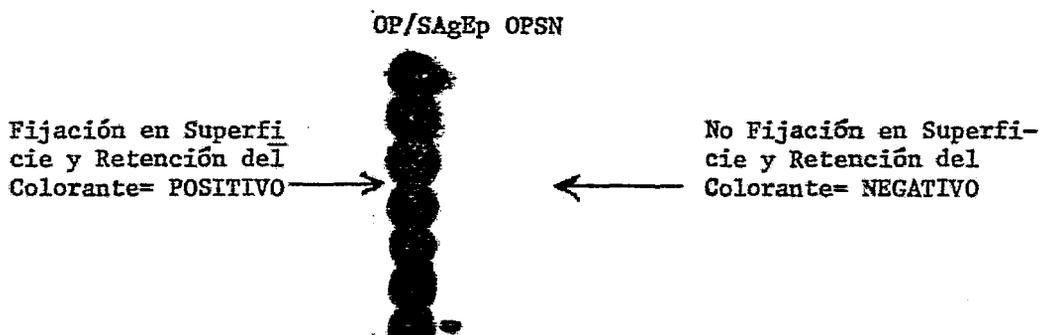
No. de Sueros	Edad Años	Sexo	Orina problema probada frente a un suero con reacción positiva a los antígenos asociados a la - epilepsia.	Orina problema tratada con suero normal.
1	3	M	Positivo	Negativo
2	2	F	Positivo	Negativo
3	3	M	Positivo	Negativo
4	5	M	Positivo	Negativo
5	5	M	Positivo	Negativo
6	8	M	Positivo	Negativo
7	8	M	Positivo	Negativo
8	8	M	Positivo	Negativo
9	8	M	Positivo	Negativo
10	10	F	Positivo	Negativo
11	13	F	Positivo	Negativo
12	14	M	Positivo	Negativo
13	16	F	Positivo	Negativo
14	16	F	Positivo	Negativo
15	16	F	Positivo	Negativo
16	20	F	Positivo	Negativo
17	23	M	Positivo	Negativo
18	23	M	Positivo	Negativo
19	24	F	Positivo	Negativo
20	24	F	Positivo	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRÁ LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 2

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Orina de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, Sin tratamiento



OP/SAgEp= Orina problema frente a un suero con reacción positiva a los Antígenos asociados a la epilepsia

OP/SN = Orina problema frente a un suero Normal

3.2.1 Prueba confirmativa en suero:

Investigación de anticuerpos frente a antígenos asociados a la epilepsia en los sueros problema.

De la misma manera que las muestras anteriores, estos sueros fueron probados frente al antígeno asociado a la epilepsia, para investigar los anticuerpos específicos y frente al antígeno asociado a la esquizofrenia para observar si se presentan reacciones cruzadas; corriendo simultáneamente un suero normal como control negativo.

En todos los casos la reacción obtenida fué negativa como se muestra en el cuadro No. 3

3.2.2 Prueba confirmativa en orina:

Investigación de antígenos asociados a la epilepsia en la orina problema.

La investigación de antígeno en las orinas de los 20 pacientes se realizó mezclando el extracto urinario problema con un suero cuya reacción es positiva a los antígenos asociados a la epilepsia y en forma simultánea y por separado se realizaron también mezclas de tales extractos con un suero normal.

En todos los casos la reacción obtenida fue positiva, como se muestran en el cuadro No. 4.

CUADRO No. 3

PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en suero, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Sueros de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalograma, bajo tratamiento con medicamentos anti convulsivos.

No. de Suero	Edad Años	Sexo	Suero problema probado frente al antígeno asociado a la epilepsia	Suero problema probado - frente al antígeno asociado a la esquizofrenia
1	5	M	Negativo	Negativo
2	5	M	Negativo	Negativo
3	7	M	Negativo	Negativo
4	7	F	Negativo	Negativo
5	8	M	Negativo	Negativo
6	8	M	Negativo	Negativo
7	12	M	Negativo	Negativo
8	13	F	Negativo	Negativo
9	13	F	Negativo	Negativo
10	13	F	Negativo	Negativo
11	15	M	Negativo	Negativo
12	15	M	Negativo	Negativo
13	15	M	Negativo	Negativo
14	15	M	Negativo	Negativo
15	15	F	Negativo	Negativo
16	15	F	Negativo	Negativo
17	20	M	Negativo	Negativo
18	20	M	Negativo	Negativo
19	20	F	Negativo	Negativo
20	20	F	Negativo	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 3

PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en suero, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Sueros de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalograma, bajo tratamiento con medicamentos anticonvulsivos.

SPAgEp CN SPAgSK

No Fijación en Superficie y Retención del Colorante= NEGATIVO →

← No Fijación en Superficie y Retención del Colorante= NEGATIVO

CN = Control Negativo

SP/AgEp= Suero Problema frente al antígeno asociado a la epilepsia

SP/AgSk= Suero Problema frente al antígeno asociado a la esquizofrenia

CUADRO No. 4

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Orina de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, bajo tratamiento con medicamentos anti-convulsivos.

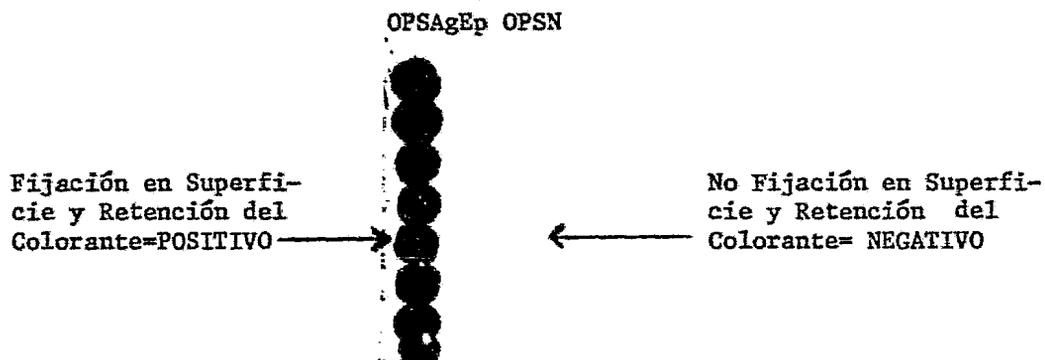
No. de Sueros	Edad Años	Sexo	Orina problema probada frente a un suero con reacción positiva a los antígenos asociados a la epilepsia.	Orina problema tratada con un suero normal
1	5	M	Positivo	Negativo
2	5	M	Positivo	Negativo
3	7	M	Positivo	Negativo
4	7	F	Positivo	Negativo
5	8	M	Positivo	Negativo
6	8	M	Positivo	Negativo
7	12	M	Positivo	Negativo
8	13	F	Positivo	Negativo
9	13	F	Positivo	Negativo
10	13	F	Positivo	Negativo
11	15	M	Positivo	Negativo
12	15	M	Positivo	Negativo
13	15	M	Positivo	Negativo
14	15	M	Positivo	Negativo
15	15	F	Positivo	Negativo
16	15	F	Positivo	Negativo
17	20	M	Positivo	Negativo
18	20	M	Positivo	Negativo
19	20	F	Positivo	Negativo
20	20	F	Positivo	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No.4

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Orina de enfermos suministrados por instituciones particulares, todos con epilepsia comprobada por pruebas clínicas y electroencefalogramas, Sin tratamiento



OP/SAgEp=Orina problema frente a un suero con reacción positiva a los Antígenos asociados a la epilepsia

OP/SN -Orina problema frente a un suero Normal

En vista de que los resultados de los 40 sueros con diagnóstico de epilepsia clínicamente comprobado coincidieron con los propios resultados de las instituciones particulares de donde fueron obtenidos, se decidió realizar la misma batería de pruebas con 385 sueros de personas aparentemente normales.

3.3 Resultados obtenidos en los sueros de personas aparentemente normales.

Estos 385 sueros fueron obtenidos del personal que tiene a su cargo la seguridad social de la ciudad de México, por cortesía del departamento del D.F.

Las pruebas realizadas en estas muestras fueron las siguientes:

3.3.1 Prueba Preliminar o de Selección

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 5

Los sueros que resultaron sospechosos o positivos en la prueba preliminar fueron sometidos a la prueba de confirmación en el suero y la orina.

3.3.2 Prueba confirmativa en suero:

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los sueros problema.

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 6

CUADRO No. 5

PRUEBA PRELIMINAR O DE SELECCION

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los 385 sueros de personas aparentemente normales mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

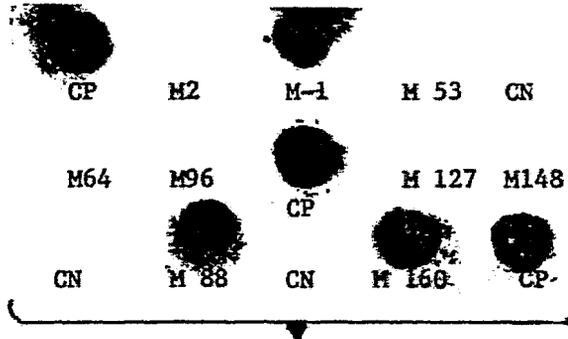
Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los sueros problema diluidos 1/5 con sol. salina e impresos sobre tiras de papel LKB reactivo impregnada con antígeno asociado a la epilepsia.

No. de Suero	Edad Años	Sexo	
1	18	F	Sospechoso
del 2 al 86	de 17 a 25	40/F-40/M	Negativo
87	17	F	Sospechoso
88	21	F	Sospechoso
del 89 al 159	de 16 a 25	M	Negativo
160	18	M	Sospechoso
161	20	M	Negativo
162	25	M	Sospechoso
del 163 al 179	de 16 a 25	M	Negativo
180	20	M	Sospechoso
del 181 al 233	de 16 a 25	M	Negativo
234	18	M	Sospechoso
del 235 al 257	de 16 a 25	M	Negativo
258	19	M	Sospechoso
del 259 al 263	de 16 a 25	M	Negativo
264	16	M	Sospechoso
del 265 al 272	de 16 a 25	M	Negativo
273	24	M	Negativo
del 274 al 350	de 16 a 25	M	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 5

PRUEBA PRELIMINAR O DE SELECCION

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los 385 sueros de personas aparentemente normales mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

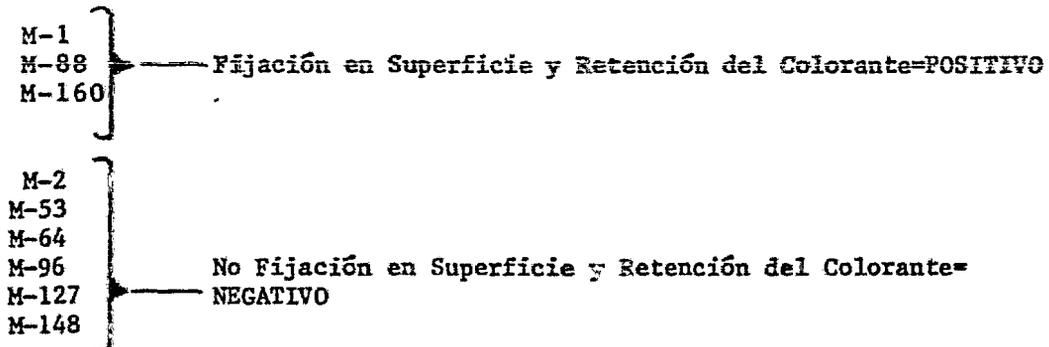


Tira de Papel LKB especial impregnada con antígeno asociado a la epilepsia

CN = Control Negativo

CP = Control Positivo

M = Muestra



CUADRO No. 6

PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

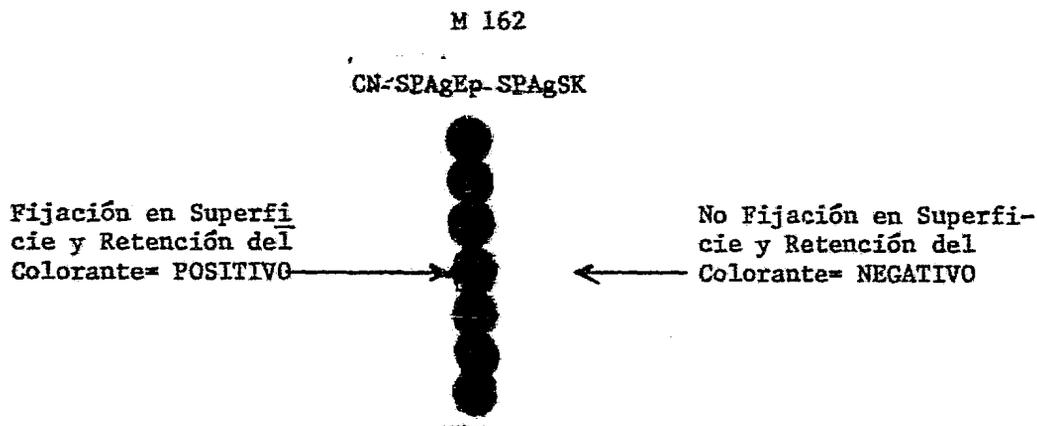
Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los sueros que resultaron sospechosos o positivos en la prueba preliminar mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

No de Suero	Edad Años	Sexo	Prueba Preliminar	Prueba confirmativa en suero	
				Sueros problema probados frente al antígeno asociado a la epilepsia	Sueros problema probados frente al antígeno asociado a la esquizofrenia
1	18	F	Sospechoso	Negativo	Negativo
87	17	F	Sospechoso	Negativo	Negativo
88	21	F	Sospechoso	Negativo	Negativo
141	21	M	Sospechoso	Negativo	Negativo
160	18	M	Sospechoso	Negativo	Negativo
162	25	M	Sospechoso	Positivo	Negativo
180	20	M	Sospechoso	Negativo	Negativo
234	18	M	Sospechoso	Positivo	Negativo
258	19	M	Sospechoso	Negativo	Negativo
264	26	M	Sospechoso	Positivo	Negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 6

PRUEBA CONFIRMATIVA EN SUERO

Investigación de anticuerpos frente al antígeno asociado a la epilepsia en los sueros que resultaron sospechosos o positivos en la prueba preliminar mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.



CN = Control Negativo

M-162 = Muestra No. 162

SP/AgEp = Suero Problema frente al Antígeno asociado a la epilepsia

SP/AgSk = Suero Problema frente al Antígeno asociado a la esquizofrenia

También se corrió simultáneamente un suero normal, el cual no presentó reacción

Todos los sueros que produzcan fijación en superficie y retención del colorante en la prueba preliminar son también confirmados mediante la investigación de la presencia del antígeno específico en la orina. Realizando también mezclas de los extractos urinarios con un suero normal.

3.3.3 Prueba confirmativa en orina:

Investigación de antígenos asociados a la epilepsia en orinas problema

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 7

3.3.4 Después de haber realizado las pruebas descritas tanto en el suero como en la orina de las personas integrantes de este grupo, y de acuerdo a los resultados obtenidos haber establecido un posible diagnóstico; se procedió a establecer una correlación de resultados primeramente revisando su historia clínica y efectuando posteriormente un estudio electroencefalográfico.

Al revisar la historia clínica de cada individuo se encontraron tanto antecedentes familiares como personales que se identifican como posibles manifestaciones clínicas y factores precipitantes de una crisis epiléptica y el realizar el estudio electroencefalográfico se registraron algunos potenciales paroxísticos que son característicos en la epilepsia.

Los resultados de esta correlación se muestran en cuadro No. 8

CUADRO No. 7

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

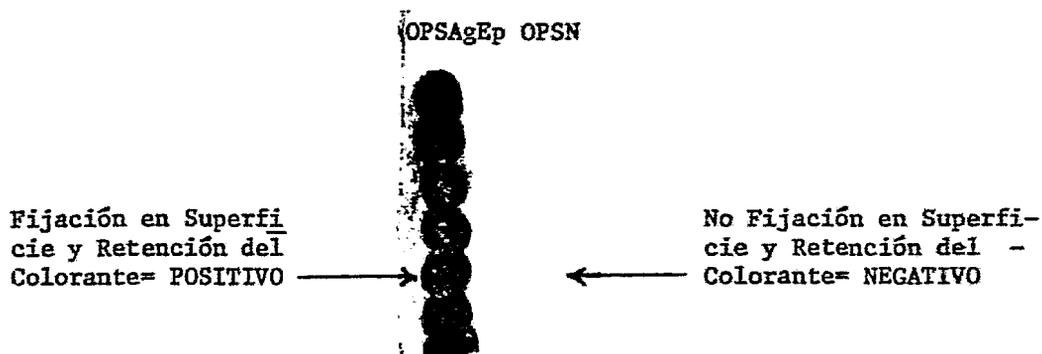
Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina de los casos que resultaron positivos o sospechosos en la prueba preliminar mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

No. de Suero	Edad Años	Sexo	Prueba Preliminar	Prueba confirmativa en suero	Prueba confirmativa en orina	
					Investigación de antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema tratada con un suero - con reacción positiva a los antígenos asociados a la epilepsia.	Orina problema tratada con un suero normal
1	18	F	sospechoso	negativo	negativo	negativo
87	17	F	sospechoso	negativo	negativo	negativo
88	21	F	sospechoso	negativo	negativo	negativo
141	21	M	sospechoso	negativo	negativo	negativo
160	18	M	sospechoso	negativo	negativo	negativo
162	25	M	sospechoso	positivo	positivo	negativo
180	20	M	sospechoso	negativo	negativo	negativo
234	18	M	sospechoso	positivo	positivo	negativo
258	19	M	sospechoso	negativo	negativo	negativo
264	26	M	sospechoso	positivo	positivo	negativo

LA SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 7

PRUEBA CONFIRMATIVA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.



OP/SAgEp= Orina problema frente a un suero con reacción positiva a los Antígenos - asociados a la epilepsia

OP/SN = Orina problema frente a un suero Normal

CUADRO No. 8
CORRELACION DE RESULTADOS

No. de Suero	Edad Años	Sexo	Prueba Preliminar	Prueba confirma tiva en suero	Prueba confirma tiva en orina	Historia Clínica	Posible EEG	Posible Diagnóstico
162	25	M	Sospechoso	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Sin Diagnóstico
234	18	M	Sospechoso	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Epilepsia
264	26	M	Sospechoso	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Epilepsia

3.4 Resultado obtenido de las muestras de personas internas en el Reclusorio Sur.

Las 217 muestras de personas convictas por crímenes, con un diagnóstico clínico psicológico ya conocido y comprobado fueron obtenidos, por cortesía de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal.

Estas 217 muestras se trabajaron sin tener conocimiento del diagnóstico establecido por el Departamento Médico de la Dirección General de Servicios Médicos.

3.4.1 La prueba realizada en esta muestra consistió en investigar en la orina de cada persona la posible presencia del antígeno asociado a la epilepsia, mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No. 9

En este grupo de individuos la realización, tanto de la prueba preliminar como de la prueba serológica no fue factible llevarla a cabo, debido a que no se autorizó la entrada al reclusorio sur con objetos punzo cortantes y por lo tanto la toma de sangre venosa no fue posible y además todos estos individuos según los informes recibidos de la institución donadora han estado sometidos durante un periodo de tiempo prolongado hasta la fecha, a quimioterapia con más de una droga anticonvulsiva; siendo la más utilizada el Difencil hidantoinato sódico (Epamin) en dosis altas; y lo que se piensa que puede ocurrir como consecuencia de la

CUADRO No. 9

PRUEBA EN ORINA

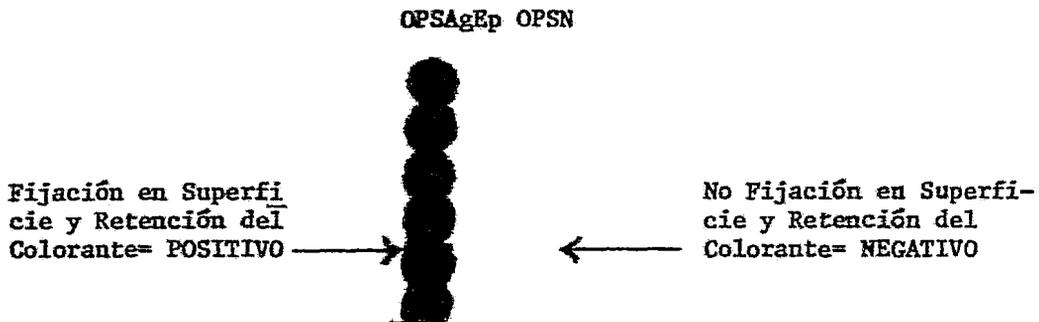
Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.

No. de Suero	Sexo	Diagnóstico	Prueba de orina	
			Orina problema probada frente a un suero con reacción positiva al antígeno asociado a la epilepsia	Orina problema tratada con un suero normal
7	M	conocido	Positivo	Negativo
18	M	conocido	Positivo	Negativo
32	M	conocido	Positivo	Negativo
39	M	conocido	Positivo	Negativo
51	M	conocido	Positivo	Negativo
50	M	conocido	Positivo	Negativo
65	M	conocido	Positivo	Negativo
70	M	conocido	Positivo	Negativo
151	M	conocido	Positivo	Negativo
158	M	conocido	Positivo	Negativo
162	M	conocido	Positivo	Negativo
170	M	conocido	Positivo	Negativo
199	M	sin diagnóstico	Positivo	Negativo
200	M	sin diagnóstico	Positivo	Negativo
207	M	sin diagnóstico	Positivo	Negativo
212	M	sin diagnóstico	Positivo	Negativo
214	M	sin diagnóstico	Positivo	Negativo
142	M	conocido	Positivo	Negativo

LAS SIGUIENTE FOTOGRAFIA ILUSTRA LOS RESULTADOS QUE SE MUESTRAN EN EL CUADRO No. 9

PRUEBA EN ORINA

Investigación del antígeno asociado a la epilepsia en la orina problema mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante.



OP/SAgEp= Orina problema frente a un suero con reacción positiva a los Antígenos - asociados a la epilepsia

OP/SN = Orina problema frente a un suero Normal

medicación con epamin y otras drogas, es que la respuesta inmune esté ligeramente disminuida y por lo tanto que los resultados que se obtengan de la prueba serológica (búsqueda de anticuerpos específicos) serían poco confiables.

3.4.2 El porcentaje de internos del reclusorio sur con posible diagnóstico de epilepsia que se obtuvo mediante la investigación del antígeno específico por el método de fijación en superficie y retención del colorante, se comparó con el porcentaje de epilépticos diagnosticados y comprobados por el servicio médico del reclusorio sur, habiendo en términos generales una correlación significativa.

Los resultados de esta correlación se muestran en el cuadro No. 10

De acuerdo a los resultados obtenidos cabría en estos momentos considerar: "Que si por medio de alguna reacción inmunológica se demuestra que en el suero de un individuo hay anticuerpos específicos para los antígenos asociados a la epilepsia y en la orina del mismo individuo se encuentran sustancias con actividad antigénica, que producen reacción específica con un suero con Ac anti Ag asociado a la epilepsia, puede considerarse que se dispone de un procedimiento que indica que el paciente tiene algo que es común al padecimiento al que se hace referencia".

CUADRO No. 10

No. de Suero	Sexo	Diagnóstico	Prueba Confir <u>m</u> tiva en orina	Posible Diagnóstico obtenido mediante la prueba de fija- ción en superficie	Diagnóstico esta blecido por el Departamento Mé- dico del Recluso rio Sur	Correlación
7	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
18	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
32	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
39	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
51	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Sin diagnóstico	No Satisfactorio
60	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
65	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
70	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
142	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
151	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
158	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
162	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
170	M	conocido	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio
199	M	sin diag.	Positivo	Epilepsia	Sin diagnóstico	No Satisfactorio
200	M	sin diag.	Positivo	Epilepsia	Sin diagnóstico	No Satisfactorio
207	M	sin diag.	Positivo	Epilepsia	Sin diagnóstico	No Satisfactorio
212	M	sin diag.	Positivo	Epilepsia	Sin diagnóstico	No Satisfactorio
214	M	sin diag.	Positivo	Epilepsia	Epilepsia	Satisfactorio

CAPITULO 4 ANALISIS DE RESULTADOS

4.1 Análisis de Resultados de la Prueba Serológica

El número de muestras de que se dispuso para la investigación tanto de anticuerpos específicos en el suero, como del antígeno asociado a la epilepsia en la orina, en los dos grupos de pacientes con diagnóstico de epilepsia severa do nados por el Centro Médico Nacional fue pequeño, debido a lo difícil que resulta por un lado obtener muestras de pacientes epilépticos que no estén bajo tratamiento con drogas anticonvulsivas y por otro, disponer de pacientes que estén específica y únicamente controlados en sus crisis epilepticas con el Difetil hidantoinato sódico (Epamin).

La discrepancia de resultados obtenidos de la prueba serológica en estos dos primeros grupos se discuten a continua ción:

En el grupo de pacientes sin tratamiento el resultado ob tenido en cada caso fue una reacción de fijación y retención del colorante francamente positiva; y esto posiblemente constituye una prueba evidente de que en el suero de pacientes con epilepsia están presentes anticuerpos específicos para el antígeno asociado a la epilepsia con el que se hacen reaccionar; ya que la mezcla de tales sueros con el antígeno asociado a la epilepsia forman complejos an tígeno-anticuerpo que permanecen fijos a la superficie

del papel LKB y retiene fuertemente el colorante aún después de realizado el lavado.

Es decir, se piensa que lo observado en estos primeros ensayos, confirma lo referido por Saillant y colaboradores (46) de que la presencia de anticuerpos en el suero de pacientes con epilepsia severa es el resultado de estimular al sistema inmunológico mediante la presencia del antígeno asociado a la epilepsia, el cuál es liberado en el paciente epiléptico en forma exagerada a la circulación.

En el grupo de pacientes que están sometidos a tratamiento con un medicamento anticonvulsivo de elección como es el epamin, no se obtuvo en ningún caso fijación y retención del colorante, es decir no hubo reacción antígeno-anticuerpo.

El hecho de que en todos los casos se obtuviera una reacción negativa es de real importancia, ya que está de acuerdo con lo propuesto por Sorrel et.al. (47), quienes dicen, que bajo la influencia de drogas anticonvulsivas como el epamin y posiblemente otros, se han descrito y comprobado varias anomalías inmunológicas que incluyen: deficiencia de IgA, inmunidad celular y humoral disminuida y por lo tanto una respuesta inmunológica muy pobre; debido a ésto la prueba serológica o búsqueda de anticuerpos en el suero será posiblemente negativa.

4.2 Análisis de Resultados de la Prueba Urinaria

En la realización de la prueba urinaria empleando como muestras problema al extracto urinario de cada uno de los pacientes se produjo franca reacción positiva, al ponerlo en contacto con el suero de un paciente con diagnóstico de epilepsia severa clínicamente comprobado. Observándose además que al hacerlo reaccionar con el suero del mismo paciente también se presentaba fijación en superficie y franca retención del colorante.

Lo observado en estas pruebas está de acuerdo con lo referido por Fontana A. et.al. (19), quienes proponen: "Existe en el epiléptico una sustancia de propiedad antigénica que se produce en forma exagerada a nivel de celdillas cerebrales que pasa a la circulación y posteriormente se elimina por la orina. Dicha sustancia produce reacción antígeno-anticuerpo en presencia del suero del mismo enfermo, o de otros individuos también epilépticos". Ya que la mezcla de tales extractos urinosos con los sueros de pacientes con epilepsia clínicamente comprobados forman complejos antígeno-anticuerpo que permanecen fijos en la superficie del papel LKB especial y retienen fuertemente al colorante aún después de realizado el lavado.

La regularidad de los resultados obtenidos en pruebas practicadas con más de 600 orinas, significa que al menos existen sustancias con actividad antigénica que están presentes en la orina de estas personas y que reaccionan específicamente

con los anticuerpos presentes en el suero de pacientes con epilepsia severa.

4.3 Análisis de Resultados obtenidos en la población aparentemente normal.

Utilizando la prueba de fijación en superficie y retención del colorante ha sido posible detectar de una muestra de 385 sueros, tres casos de posible epilepsia inaparente, lo que representa el 0.7% de la población estudiada y que está de acuerdo con lo establecido por el Dr. Rubio Donnadiu en su estudio de prevalencia de la epilepsia en México, en el año de 1978, este posible diagnóstico tal como se muestra en la tabla No. 8 fue corroborado mediante la Historia Clínica completa y un EEG, obteniéndose una correlación estrecha entre ambos resultados.

Recordemos que los sueros provienen de personas aparentemente normales, es decir que nunca han presentado una crisis o ataque epiléptico; sin embargo, tal como se ha establecido el ataque epiléptico puede variar desde el "status epilepticus", hasta la menor alteración en la conciencia. Es decir, que mucha gente sin epilepsia clínicamente aparente muestran los mismos cambios en el EEG que pacientes que tienen ataques clínicos, lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos, ya que por epilepsia se entiende un cambio en la función cerebral que es paroxismal y anormal.

Así pues los estados de ausencia que manifiestan tener en su historia clínica las 3 personas con epilepsia inaparente,

son en sí un fenómeno epiléptico debido a que existen cambios en la función cerebral.

La correlatividad de resultados obtenidos en esta población entre las pruebas confirmativa en suero y en orina y el electroencefalograma realizado sugieren la posibilidad de contar con un método que nos permite detectar casos de epilepsia - inaparente, requiriéndose desde luego de un paciente entrenamiento y autocrítica para conseguir resultados de utilidad práctica.

4.4 Análisis de Resultados obtenidos en la población del Reclusorio Sur.

Finalmente se investigaron las orinas de 217 personas que se encuentran internadas en el Reclusorio Sur, de los cuales el 80% tienen ya un diagnóstico conocido y comprobado por el personal médico calificado de la Dirección General de Servicios Médicos. Diagnóstico que no fué dado a conocer hasta el momento en que se entregaron por escrito los resultados de la prueba en orina, utilizando el método de fijación en superficie y retención del colorante, con el objeto de establecer si con dicho método se pueden obtener resultados que correlacionen con los ya existentes, y de esta manera proponer dicho método como una prueba auxiliar más, en el diagnóstico de la epilepsia.

Mediante la prueba de fijación en superficie fué posible - detectar 18 casos con posible diagnóstico de epilepsia, de

los cuales 13 casos se correlacionan totalmente con el diagnóstico ya existente en los archivos de la Dirección General de Servicios Médicos. Los 5 casos restantes pertenecen al grupo de internos que se considera no presentan padecimiento mental y por lo tanto sin diagnóstico (Dormitorio 3) debido a la cual no hubo correlación entre los resultados.

Por otro lado, el porcentaje de epilépticos que se encontró en esta población fue del 5.9-6.0%, que resultó ser muy superior al compararlo con la población "normal" de referencia. Los resultados de este estudio podrían ser significativos y apoyar la hipótesis de que en términos generales las personas con epilepsia podrían estar más propensas a presentar problemas de comportamiento. Sin embargo, como se mencionó anteriormente los hilos que unen a la violencia y epilepsia son tan débiles y enredados que resulta difícil el afirmar o negar definitivamente tal hipótesis

CAPITULO 5 RESUMEN

El temor que la palabra epilepsia evoca hoy en día, es mucho menor que el que era capaz de despertar en el pasado, pero aún así, no deja de ser importante.

Este trabajo se realizó con el objeto de evaluar si la prueba de fijación de superficie y retención del colorante es un parámetro adecuado para el diagnóstico preliminar de la epilepsia, mediante la investigación de anticuerpos específicos en el suero y del antígeno asociado a la epilepsia en la orina de los pacientes; y además para establecer si existe alguna relación entre el comportamiento antisocial y la epilepsia.

Se presenta en este trabajo lo que ha sido posible realizar empleando un procedimiento inmunológico, que por su sencillez no parece convencer a quienes están acostumbrados a la práctica de procedimientos recomendados por investigadores de reconocido prestigio internacional para el diagnóstico de la epilepsia. Fue precisamente lo costoso y sofisticado de estos complejos procedimientos diagnósticos, lo que justificó pensar en desarrollar un procedimiento que se constituyera en una prueba rápida y útil para la investigación preliminar de la epilepsia. Se trata de la prueba de fijación en superficie y retención del colorante, que fue dada a conocer por vez primera en 1950, por el Dr. M. Ruíz Castañeda.

Mediante esta prueba rápida, sencilla y económica, ha sido posible efectuar reacciones inmunológicas que permiten determinar la presencia de los antígenos asociados a la epilepsia y de los anticuerpos correspondientes en personas que padecen epilepsia y/o que presentan epilepsia inaparente. Así pues aprovechando los modestos equipos y recursos del Laboratorio de investigación y desarrollo del Hospital Infantil de México y con la valiosa ayuda de personas que tienen a su cuidado enfermos mentales considerados como expuestos a reacciones de autoinmunidad, a sido posible aislar sustancias que permitan practicar reacciones específicas para la epilepsia. Ya que de la orina de los pacientes con diagnóstico de epilepsia severa, confirmada tanto por exploración clínica como por electroencefalograma; se aislaron sustancias solubles que manifestaron tener propiedades antigénicas en pruebas realizadas con el suero de los pacientes donadores; y los anticuerpos específicos al antígeno asociado a la epilepsia se encuentran presentes en los sueros obtenidos de pacientes con diagnóstico de epilepsia severa, provenientes del Hospital de Neurología del Centro Médico Nacional.

Como se ha descrito, la liberación de los antígenos asociados a la epilepsia de las celdillas cerebrales hacia la circulación sistémica pueden inducir la producción de anticuerpos, y además esta sustancia de propiedad antigénica que se libera en forma exagerada y que es eliminada por la orina produce reacciones de tipo antígeno-anticuerpo en presencia del suero del mismo enfermo o de otros también

epilépticos y que se piensa es una sustancia característica en el organismo de los individuos epilépticos.

Para llevar a cabo el estudio primeramente se aplicó el método en pacientes con un diagnóstico de epilepsia ya comprobado por exploración clínica y EEG, con y sin tratamiento con medicamentos anticonvulsivos, con el objeto de evaluar si los resultados obtenidos por el método de fijación en superficie son concordantes con los ya existentes y en consecuencia poder aplicar el método propuesto en el diagnóstico preliminar tanto de epilepsia clínica como de epilepsia inaparente.

En vista de que los resultados obtenidos fueron concordantes con el diagnóstico establecido por los Médicos de las instituciones particulares que gentilmente los proporcionaron, otras Instituciones tales como el Departamento del Distrito Federal y el Reclusorio Sur, facilitaron un lote de 602 muestras para su estudio y posible diagnóstico .

Con todo el material obtenido se practicaron las siguientes pruebas.

Primeramente con el objeto de seleccionar los sueros sospechosos de reaccionar con el antígeno asociado a la epilepsia y poder eliminar aquellos sueros que resulten negativos se realizó la prueba preliminar o de selección, y posteriormente todas las muestras de suero que en la prueba de selección resultaron sospechosos o positivos se sometieron a pruebas individuales de confirmación, investigando la posible presencia de los antígenos asociados a la epilepsia mediante la

prueba confirmativa en orina y realizando la identificación de los anticuerpos correspondientes por medio de la prueba confirmativa en suero.

Los resultados obtenidos al practicar mezclas del suero problema con el antígeno asociado a la epilepsia (Prueba confirmativa en suero) fueron en general satisfactorios, lo que posiblemente indica que en el suero de estas personas existen anticuerpos que reaccionan específicamente con el antígeno asociado a la epilepsia.

Además al realizar mezclas con sueros conteniendo anticuerpos específicos para el antígeno asociado a la epilepsia y el extracto urinario de personas sospechosas (prueba confirmativa en orina), se encontraron resultados también positivos que correlacionaron significativamente con los resultados ya existentes en los archivos de las instituciones donadoras, ya que los sueros positivos de epilepsia revelaron una notable especificidad para el extracto urinario correspondiente.

Por otro lado se observó que cada extracto urinario con actividad antigénica específica produjo las mismas reacciones con los sueros de otros pacientes que sufren el mismo tipo de padecimiento.

Por lo tanto será cuestión de los neurólogos, y de los médicos especializados juzgar si los resultados de esta prueba pueden servir de base para establecer un diagnóstico preliminar de epilepsia, aún en individuos que no manifiesten síntomas clínicos de tal padecimiento mental.

Finalmente vale la pena recordar que en ningún otro país se han aplicado técnicas que permitan conocer los fenómenos inmunológicos a que se hace referencia, y sería lamentable que una contribución científica mexicana, pudiera ser utilizada por investigadores de otros países, antes que fuera oficialmente aceptada por el nuestro.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES

- En este trabajo se comprobó que la prueba de fijación en superficie y retención del colorante es un método rápido que permite reconocer reacciones antígeno-anticuerpo, que se llevan a cabo al realizar mezclas de sueros inmunes - con sus antígenos correspondientes, que se depositan sobre la superficie del papel LKB especial, y después de someterlo a un tratamiento de tinción, fijación del color y enérgico lavado permite diferenciar las reacciones positivas de las negativas; ya que los sueros que contengan - anticuerpos específicos al antígeno asociado a la epilepsia permanecen adheridas al papel; en cambio, las mezclas con sueros negativos son eliminadas por el proceso de lavado .
- Se demostró que en el suero de pacientes con crisis epilépticas están presentes anticuerpos específicos para el antígeno asociado a la epilepsia; ya que la mezcla de tales sueros con dicho antígeno forma complejos antígeno - anticuerpo que permanecen fijos al papel LKB especial y retienen fuertemente el colorante. Existe además en el epiléptico una sustancia con propiedades antigénicas también específicas que se eliminan por la orina y que producen reacción antígeno-anticuerpo, ya que la mezcla de los extractos urinarios con sueros de pacientes con epilepsia clínica comprobada forman complejos que se -

adhieren a la superficie del papel LKB especial y retienen el colorante aún después de realizado el lavado.

- Se estableció que la prueba de fijación en superficie para la investigación de anticuerpos presenta la limitante de no poderse aplicar en pacientes con tratamiento anticonvulsivo, pues se piensa que bajo la influencia específicamente del epamin (y muy posiblemente de otras drogas) la inmunidad humoral está disminuida, y por lo tanto la respuesta de anticuerpos es pobre.
- Se propone a la prueba de fijación en superficie como un posible método para diagnosticar casos de epilepsia inaparente, o sea aquellos casos en los que nunca ha habido una crisis epiléptica; ya que como se ha descrito, aún cuando por epilepsia se entienda un cambio en la función cerebral, es muy frecuente que ocurran cambios en la función cerebral que no se reflejan clínicamente, por lo cual mucha gente sin epilepsia clínica muestra los mismos cambios en el EEG que pacientes que tienen ataques clínicos
- Las pruebas realizadas en la población del Reclusorio Sur aplicando el método de fijación en superficie proporcionaron un estudio útil para valorar la frecuencia de epilepsia entre los internos de esta prisión, de acuerdo con esto, al preguntar: ¿son las personas epilépticas más violentas que otras gentes?. La ciencia clínica sugeriría que si lo son, particularmente si tienen ataques con sintomatología compleja. Sin embargo, los intentos para sustentar

esta hipótesis descubren complejidades insospechadas.

- Se debe advertir que como toda prueba rápida, éste procedimiento está expuesto a errores de interpretación, debido a la inadecuada aplicación de su manejo, se requiere por lo tanto de paciente entrenamiento y autocrítica para conseguir resultados de utilidad práctica.

- Por lo tanto, la regularidad y correlatividad de los resultados obtenidos en las pruebas practicadas con más de 600 muestras significa que al menos hay anticuerpos específicos para sustancias antigénicas eliminadas en la orina de los pacientes epilépticos que pueden ser investigados mediante la prueba de fijación en superficie y retención del colorante. Lo que constituye un recurso inmunológico de extraordinaria sensibilidad y especificidad, reproducible y por no requerir de equipo especializado accesible a cualquier laboratorio. Por lo que finalmente se puede considerar que se dispone de una prueba adecuada para el diagnóstico preliminar de la epilepsia

B I B L I O G R A F I A

1. Adcock Tina, Keen Peter and Taberner Peter. The significance of Brain GABA metabolism in studying Convulsant and Anticonvulsant Activity. Department of Pharmacology Medical School. University of Bristol, Brain Research 53: 126-128 (1980)
2. Adcock Tina, and Taberner PV. Measuring changes in cerebral glutamate and GABA metabolism prior to convulsions induced by 3 mercaptopropionate. Biochem. 30:30 (1980)
3. Agunmekan, A.Q. et al., Aggressive and deliquen behaviour in adolescents with epilepsy. Niger Med. J. 8 (5) 411:3 (Sep.1978)
4. Alvarado, M.: Apuntes para formar la historia del estado del mal epileptico. Gac. Med. Méx. 18: 449, (1933)
5. Alving. J. Classification of the epilepsies. Acta Neurol. Scand. 58(3):205-12, (Sep.1978)
6. Arrieff, A.J. Epilepsy: relation to aggresion, violence, rage and criminality. Med. Trial. Tech. 21 (1):15-26, (Summer 1974)

7. Bowen, F.P., Immunologic reactions after local freezing of the cerebral cortex. Arch, Neurol. 19: 398-402(1968)
8. Bowen, F.P., Kosaroua J. and Berls. Focal epileptogenic activity induced by topical application of antisera to brain actomyocin-like protein, Brain Research 102:263-267(1976)
9. Bowen, F.P., Kosarova, J., Casella, D., Epilepsia, 102 363(1976)
10. Carpio, M.: Añil en la Epilepsia. Periódico de la Academia de México 3:75, (1838)
11. Curtis, D.R.; Duggan, A.W.; Felix, Q.; Johnston,: Antagonism between bicuculline and GABA in the cat brain. Brain Research.33:57.(1971)
12. Crill, W.E. Neuronal mechanisms of seizure inhibition. Adv. neurol. 27:169-83,(1980)
13. De Castro P.: Sacristan, J.N.; Moya, G. y Sanabra, F.R.: Síndrome Epiléptico. Librería Científico-Médica Española. Madrid,(1960)
14. Dumas, M. et al: Neurologie an Sumeria Ass. Med. - Lang. Franc. 4:122-127,(1968)

15. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Tomo VI, París (1929)
16. Ettlínger G. et al., An immunological factor in epilepsy The Lancet., 1(7974):1386, (26 Jun. 1976)
17. Fernández del Castillo, F.: Bibliografía General de la Academia Nacional de Medicina (1836-1956). Academia Nacional de Medicina de México, (1959)
18. Fernández Augusto Guardiola. Bases electrofisiológicas de la epilepsia. J.A.M.A. 154:406, (1980)
19. Fontana A, et al., Immunodeficiency in epilepsy; a view, J. Neurol. Jan., 220(4);297-301(1979)
20. Gibberd, F. B., Who is epileptic?, Practitioner 216 (1294):426-30, (Apr.1976)
21. Hidalgo Carpio, L. y Villagrán, J. Ma.: Lecciones sobre la epilepsia considerada bajo el punto de vista de la medicina legal. Gac. Med. Méx. 2a. Serie, 1:189, (1901)

22. Ishijima B. et al. Neuronal activities in the epileptic - focus clinical and experimental consideration Psychiatr. Neurol.Jpn. 32(3):341-2, (1978)
23. Jiménez Olivares, E. La Epilepsia en la Historia, Prensa Med. Méx. 39(7-6):323-7 (Jul-Aug1974)
24. Johans. A. Aerli and Adriano, Fontana; Immunological Aspect of Epilepsy, Epilepsy, 21:451-457, (1980)
25. Karpiack E. Stephen, Liselotte Graf. and Maurice M. Raffort. An Immunological Model of Epilepsy: Seizures induced by antibodies to GM1 Ganglioside. Epilepsy 22:18 9-196, (1981)
26. Karpiak, SE., Seroksz, M., Rapport, M.M. Epilepsy 22: 313, (1981)
27. Krujevic. K. Principles of synaptic transmission Adv. Neurol. 27:127-54; (1980)
28. Lennox. W.G., "Seizure States", in Personality and the Behavior Disorders Edited by J.M. Hunt New York, Ronald Press Co. (1944)
29. Lewis, J.A., Violence and epilepsy, JAMA 232 (11):1165-7, (16 Jun 1975)

30. Lyons, J.B. The clinical diagnosis of epilepsy, Med. Jour.:70(2):37-40, (26 Feb. 1977)
31. Marquez, S. Leonardo. La Epilepsia y su Historia, Sal. Púb. Méx. XXI:487-495, (1979)
32. Mihailovic L.J., Cupic, Q. Brain Res. 32:97(1971)
33. Millichap, J.G.: Physiological pharmacology of epilepsy Nueva York, Academic Press. 2:97(1975)
34. Nowak, S. "Epidemiology and Socio-Medical Problems of Epilepsy in Urban and Rural Populations". Neurol. Neurochir. Pol., 22, 373-374: (1972)
35. Pérez de Francisco César, Repercusiones Sociales - de la epilepsia, Salud Pública de México, México, D.F., Epoca V. Volumen XVII. 6, p: 821-827, (Nov-Dic. de 1975)
36. Pincus, J.H, Violence, criminality and Epilepsy. Neurology (Ny) 20 (2);104-9; (Feb 1978)
37. Pincus, Jonathan M.O., Can violence be a manifestation of epilepsy? Neurology (Ny) 30(3): 304-7 (Mar 1980)
38. Popovicu, L. et al., Biochemical and phisiopathol - mechanism in epilepsy. Rev. Med. Intern. (Neurol Psychiatr) 19(4):289-99, (Jul-Sep 1974)

39. Río de la Loza, M.: El senecio en el tratamiento de la epilepsia, Gac. Méd. Méx. 2:345, (1865)
40. Río de la Loza, M.; El senecio en el tratamiento de la epilepsia. Gac. Méd. Méx. 2:362, (1866)
41. Río de la Loza, M.: El senecio en el tratamiento de la epilepsia, Gac. Méd. Méx. 2:391, (1867)
42. Roberts, E.; An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in epilepsy - Neuroci. Res Progr. Bull. 10:468. (1972)
43. Rubio Donnadiu. Francisco. Epilepsia, Capítulo - Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia, México, D.F. 9-53 (1981)
44. Ruíz Castañeda M., Reacciones inmunológicas sobre papel filtro, Fijación en Superficie, - Academia Nacional de Medicina (México). Primer Centenario Tomo 2, (1964)
45. Russell, Reynolds. J., Epilepsy; its symptoms, - treatment and relation to other chronic - convulsive diseases. London (1981)
46. Saillant, C. Fontaine, C. Maunoury, R.; Delpech, B. y Vedrenna, C.: Psychoses, immunité et antigens neuroespecifics. Connaissances actuelles et perspectives. L'Encephale 5:61, (1979)

47. Sorrell, T.C. and Forbes, J., Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Clin. Exp. Immunol. 20:273-285, (1975)
48. Tapia, I. Massieu y Fernández G. Aspectos Bioquímicos y Electrofisiológicos de la Epilepsia, Gac. Med. Méx 432(2):19-33, (Jul 78)
49. Tapia, Ibarguengoytia R., Biochemical aspects of epilepsy, Gac. Med. Méx. 112(1):6-13, (Jul. 1976)
50. Tapia, R.: La comunicación interneuronal en cerebro. En: Los Perfiles de la Bioquímica en México. U.N.A.M. México, D.F.p.106-701, (1974)
51. Tapia, R.: La comunicación interneuronal en sistema nervioso central. En: Los Perfiles de la Bioquímica en México. (Eds.) U.N.A.M. México, p1-303 (1975).
52. Tapia, R.: Biochemistry of GABA. En: Handbook of - Psychopharmacology. Nueva York, Plenum Press. (1980)
53. Tudor, I., Metabolic epilepsy, Rev. Med. Intern - (Neurol Psichiatr), 20(4):241-58, (Oct-Dec.1975)

54. Van Allen, M.W., Epilepsy among persons convicted -
of crimes. JAMA 239(25):2694-5, (23Jun 1978)
55. Van Den Berg, B.J. and J. Yerushalmy, Studies on
Convulsive Disorders. J. Pediatr 78 -
1004-1012, (1971)
56. Velazco, Suárez M., Epilepsy and Immunology. Criti
cal review. Acta Neurol. lat. Am. 23(1-4):
117-27, (1977)
57. Van Slavin et al., (1972); Grob and Herold, (1972);
Aarli and Tonder, (1975). JAMA 329(26):
2740-9 (1978)