

Modelos experimentales de la epilepsia del lóbulo temporal

M en C. Aristides III Sampieri,¹ M en C. Liliana Rivera-Espinosa,² Dra. Cecilia Zavala-Tecuapetla,³
Dra. Liliana Carmona-Aparicio^{4*}

La epilepsia se ha estudiado y descrito desde la época de Hipócrates (400 a.C.). Es una alteración neurológica que se manifiesta con crisis recurrentes, excesivas e impredecibles conocidas como crisis epilépticas o “ictus”. Se le ha considerado como la enfermedad sagrada, atribuyendo su origen a influencias demoníacas. El estudio derivado de la medicina científica ha dado la pauta para esclarecer los mecanismos reales (no los basados en supersticiones) del origen de este padecimiento. Se estima que la epilepsia afecta al 1% de la población general, y predomina en edades tempranas¹.

EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT)

El término ELT se aplica para describir un trastorno caracterizado por crisis parciales complejas, parciales que llegan a ser generalizadas o a la combinación de las dos que se originan primariamente en las estructuras límbicas, principalmente en el hipocampo y la amígdala del lóbulo

temporal. Actualmente, el 40% de los casos de epilepsia corresponden a la generada en el lóbulo temporal la cual se inicia frecuentemente en la niñez³. Su tratamiento es variado dependiendo del tipo de crisis que se manifieste; sin embargo, hay varios tipos, existen fenómenos como la falta de efecto terapéutico y la farmacorresistencia que evitan el control de las crisis.

MODELOS EXPERIMENTALES DE EPILEPSIA

Los modelos experimentales son una herramienta útil para la comprensión de la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia. Actualmente se han descrito diferentes tipos de crisis como se ve en la tabla 1⁴.

MODELOS EXPERIMENTALES DE ELT

Los modelos animales experimentales que reproducen las alteraciones fisiopatológicas presentes de la ELT son la sensibilización eléctrica experimental (“kindling”) en roedores^{5,6} y 40 días después de la administración de ácido kaínico (AK)^{7,8}.

Sensibilización eléctrica experimental (“Kindling”)

La sensibilización eléctrica es un modelo experimental de ELT que consiste en la aplicación repetida de estímulos eléctricos o químicos subumbrales (que de manera única y por sí solos no producen cambios conductuales ni electrográficos significativos) en estructuras cerebrales susceptibles: amígdala, globo pálido, corteza piriforme, corteza entorrinal, hipocampo, caudado putamen, entre otras, a dicho fenómeno. Esta estimulación subumbral conduce a cambios progresivos que culminan en la producción de crisis inicialmente parciales complejas que llegan a ser generalizadas^{5,6}.

Los mecanismos precisos causantes a la estimulación experimental (“kindling”) se desconocen; sin embargo, se sabe

¹ Laboratorio de Biología Molecular y Genética, Facultad de Ciencias, UNAM.
² Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría.
³ Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Sede Sur, México D.F., México.
⁴ Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. en C. Liliana Carmona-Aparicio. Investigador en Ciencias Médicas “C”. Laboratorio de Neuroquímica, Torre de Investigación. Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P 04530, México D.F. Teléfono celular: 044-5525334306 Teléfono: (+52) (55) 10840900 (1429) Email: c_aparicio@yahoo.com.mx
Recibido: agosto, 2011. Aceptado: agosto, 2011.

Este artículo debe citarse como: Sampieri A, Rivera-Espinosa L, Zavala-Tecuapetla C, Carmona-Aparicio L. Modelos experimentales de la epilepsia del lóbulo temporal. Acta Pediatr Mex 2011;32(5):311-12.

Cuadro 1. Modelos experimentales de epilepsia

-
- 1) Crisis parcial simple aguda:
 - a) Convulsionantes tópicos: penicilina, bicuculina, picrotoxina y estricnina
 - b) Estimulación eléctrica aguda
 - c) Privación de GABA
 - d) Implantación cortical o subcorticalmente de metales
 - e) Daño criogénico
 - 2) Crisis parcial simple crónica:
 - a) Metales implantados en la corteza: hidróxido de aluminio, cobalto y tungsteno
 - b) Daño criogénico
 - c) Inyección de anticuerpos a gangliósidos
 - d) Epileptogénesis focal sistémica
 - 3) Crisis parciales complejas:
 - a) Ácido kaínico (AK)
 - b) Toxina tetánica
 - c) Inyección unilateral en el área de tempesta (corteza piriforme) de sustancias como la bicuculina, ácido kaínico, glutamato, aspartato o N-metil-D-aspartato (NMDA)
 - d) Sensibilización eléctrica experimental ("kindling")
 - 4) Crisis tónico-clónicas generalizadas:
 - a) Modelos naturales: babuinos -papio papio- fotosensibles, gerbos mongolianos -meriones unguiculatus- propensas a generar convulsiones por fotoestimulación o por estrés
 - b) Electrochoques
 - c) Convulsivantes químicos: penicilina, picrotoxina y pentilenetetrazol
 - d) Desajustes metabólicos: hipoxia, hipoglucemia y uremia
 - 5) Crisis de ausencia:
 - a) Estimulación talámica
 - b) Foco cortical bilateral
 - c) Penicilina sistémica
 - d) Administración de opioides intraventricularmente
 - 6) Estado epiléptico:
 - a) Pilocarpina
 - b) Administración de cobalto-homocisteína
 - c) Estimulación recurrente
 - d) AK
-

que este fenómeno involucra un número de eventos neuronales como son: a) un incremento inicial de la excitabilidad local que se propaga a más neuronas, las cuales participan en la actividad epiléptica; b) cambios transinápticos que aumentan la susceptibilidad epiléptica en otras estructuras

cerebrales distantes al área de estimulación; c) la extensión del evento epiléptico hacia áreas cerebrales que regulan los mecanismos motores responsables de la convulsión; d) la emisión de crisis recurrentes espontáneas³.

ÁCIDO KAÍNICO (AK)

El AK es un análogo del ácido glutámico que al ser administrado de manera sistémica o intracerebral induce crisis límbicas con daño neuronal localizado subsecuente primariamente en el sistema límbico (principalmente las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, y gliosis, semejante a los cambios neuropatológicos observados en el sistema límbico de pacientes con ELT^{7,8}.

En conclusión, el estudio de la epilepsia en modelos experimentales ha permitido identificar algunos de los elementos que generan los distintos tipos de crisis, de tal manera que se han propuesto diversas terapias farmacológicas para tratar de controlar las crisis. Cabe señalar que transpolar los hallazgos obtenidos en el laboratorio a través de los modelos experimentales de la epilepsia a la práctica clínica no es sencillo, sin embargo proveen de mejores herramientas para el tratamiento de pacientes con esta patología.

REFERENCIAS

1. Hauser AW, Annegers FJ, Kurland TL. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures. In Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
2. Engel JJ. Concepts of Epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:S23-S29.
3. Engel JJ. Seizures and epilepsy. USA.: Davis Company. Ed.; 1989. p. 247-9
4. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev* 1989;14:245-78.
5. Goddard GV, McIntyre DC y Leexch CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exper Neurol* 1969;25:295-330.
6. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol* 1972;32:281-94.
7. Nadler JV. Kainic acid tool for study of temporal epilepsy. *Life Science* 1981;29:2031-42.
8. Lothman E, Collins R. Kainic acid limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981;218:299-318.