

La especialización filogenética del tejido nervioso y de las células que lo conforman, las neuronas y la glía, la caracteriza como células que poseen excitabilidad y conductibilidad, propiedades fisiológicas bien estudiadas en las neuronas.¹ Las neuronas tienen la capacidad de alterar su potencial de membrana (no olvidar que son células altamente polarizadas), el potencial de reposo de una neurona oscila entre -60 a -70 mV debido a la alta concentración del ion K^+ , el potencial de acción se inicia en el montículo axónico cuando las señales sinápticas que llegan a las dendritas y al soma elevan el potencial intracelular a un umbral de -55 mV, que permite abrir los canales de Na^+ dando paso a los iones de Na^+ que revierten el potencial de membrana a +40 mV; al mismo tiempo salen iones de K^+ . El resultado de este mecanismo de recambio iónico, restringido a un sector de membrana, se propaga en dirección anterógrada por despolarización sucesiva a lo largo del axón hacia su terminal para transmitir la señal a otra neurona y así sucesivamente.² Si el equilibrio iónico intraneuronal se altera, o la descarga neuronal genera estimulación excesiva de circuitos neuronales, en otras palabras, si se pierde el control, una manifestación de la excitabilidad y de la conductibilidad es la generación de convulsiones como expresión fisiológica normal de la descarga neuronal.

El término "epilepsia" es una palabra griega que significa "convulsión"; epilepsia se aplica al trastorno de la función cerebral caracterizado por la recurrencia episódica de manifestaciones neurológicas o conductuales paroxísticas, causadas por descargas anormales sincrónicas y excesivas en los circuitos neuronales. Aunque las crisis epilépticas pueden constituir una reacción natural de un cerebro normal a un estímulo nocivo transitorio, tal y como ocurre en los seres humanos como resultado de varios factores precipitantes tales como trauma craneal, privación de sueño, abstinencia al alcohol, fiebre, esas convulsiones reactivas no constituyen en sí una condición epiléptica auténtica. Epilepsia es una entidad crónica recurrente, como ya se dijo antes, asociada a mecanismos fisiopatológicos variados que determinan convulsiones generalizadas originadas en ambos hemisferios simultáneamente, o parciales, que se originan en un área de un solo hemisferio, aunque pueden diseminarse secundariamente y abarcar todo el cerebro. Las convulsiones generalizadas pueden ser convulsivas como las tónico-clónicas, o no convulsivas como las ausencias, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas breves, y convulsiones atónicas. Las crisis parciales dependen del sitio de origen y propagación de la descarga epiléptica dentro de la corteza cerebral; si ocurren con conciencia clara se les denomina crisis parciales simples, pero si el estado de conciencia se ve afectado son crisis parciales complejas.³

*La epilepsia está directamente relacionada con anomalías de organización neuronal y de las señales que las modulan y eso incluye a los tres patrones de circuitos neuronales reconocidos: **circuitos jerárquicos largos**, aquellos que interconectan las vías sensitivas, motoras y sistemas de relevo intracortical, **circuitos neuronales locales** constituidos por neuronas de axón corto tanto inhibitorias como excitatorias, que regulan la diseminación de las aferencias a las columnas de la neocorteza, y **circuitos neuronales divergentes** tales como los de la formación reticular, núcleos del rafe, locus coeruleus y pars compacta de la sustancia negra del tallo cerebral cuyos axones divergen a múltiples áreas del neuroeje⁴ y generan neurotransmisores que también participan en la epileptogénesis. La alteración de circuitos jerárquicos largos causan desaferenciación cortical, parcial o total y reorganización sináptica que produce hiperexcitabilidad e hipersincronía, capaces de generar descargas ictales e interictales.^{5,6} Los circuitos neuronales locales se alteran principalmente por anomalías del desarrollo⁷ o bien por la reorganización sináptica subsecuente a lesiones varias. Los circuitos neuronales divergentes modulan la excitabilidad y sincronización intracortical, sistemas cuya disrupción puede aumentar o disminuir la epileptogénesis.^{8,9}*

Como consecuencia de las consideraciones teóricas y de observación clínica, EEG y experimental, los mecanismos de la epilepsia con crisis generalizadas han sido aclarados desde los años 50 del siglo pasado a fechas recientes. Por ejemplo, el mecanismo que genera las ausencias se sabe que incluye un circuito entre el tálamo y la corteza cerebral;¹⁰ los circuitos tálamo-corticales gobiernan el ritmo de excitación cortical y constituyen el substrato de los patrones fisiológicos normales que ocurren durante el sueño.¹¹ La mayoría de las epilepsias generalizadas obedecen a patrones hereditarios complejos y se asocian a mutaciones genéticas simples, mutaciones en genes que codifican

proteínas de canales iónicos, por ejemplo, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus es un síndrome genético asociado a otro tipo de crisis tales como ausencias, mioclonías, atónicas, o aún tónico-clónicas generalizadas.¹²

La epilepsia del lóbulo temporal, llamada también epilepsia medial del lóbulo temporal, es indudablemente la más común de los síndromes que se manifiestan como crisis parciales complejas. Estudios minuciosos con electrodos de profundidad han demostrado que la descarga neuronal se origina en estructuras tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza parahipocámpica adyacente, incluyendo la corteza entorrinal;¹³ además, la resección quirúrgica de esas áreas generalmente elimina las crisis.³ La lesión más común en este tipo de epilepsia es la denominada esclerosis del hipocampo, que generalmente se identifica por la pérdida del sector CA1 (sector de Sommer) con reacción glial intensa, aunque en ocasiones abarca otros sectores, CA4 y CA2, y llega a ser total, cuando afecta también el sector CA3 y la fascia dentada, y concomitantemente hay degeneración trans-sináptica secundaria del tubérculo mamilar ipsilateral y de estructuras talámicas correspondientes.¹⁴

Actualmente se halla bien establecido que los mecanismos de las epilepsias obedecen también a substrata que incluye anomalías del neurodesarrollo en el patrón de circunvoluciones y de la migración neuronal anormal, lo cual incluye microgiria, macrogiria con displasia cortical, lisencefalia, y desorganización columnar de la neocorteza y ectopias neuronales subcorticales tales como doble corteza. Además se han precisado las mutaciones genéticas que incluyen genes tales como el SCN1B, SCN1A, SCN2A, GABRG2, KCNQ2, KCNQ3, CHRNA4, CHRNB2, GABRG2, LGI1, para varias de las epilepsias.^{15,16}

Estos conocimientos y precisiones sobre los mecanismos involucrados redundan en mayores posibilidades tanto de prevención como de tratamiento farmacológico. Además, han dado nuevo alcance a procedimientos que se creían descartados, como las hemisferectomías.¹⁷

Todos estos avances en el conocimiento de los mecanismos y posibles tratamientos de las epilepsias han redundado en un beneficio para los pacientes y serán, entre otros, tema del III Congreso Latinoamericano de Epilepsia, a llevarse a cabo del 2 al 5 de julio.

¡Bienvenidos!

REFERENCIAS

1. Najm I, et al. Mechanisms of epileptogenesis. *Neurol Clin* 2001; 19: 57-78.
2. Martone ME, Ellisman MH. Neuron. In: Ramachandran VS (Ed.): *Encyclopedia of the human brain*. New York: Academic Press; 2002; Vol. 3, p. 507-23.
3. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 2001; 19: 251-70.
4. Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press; 1990.
5. Rutledge LT et al. Prevention of supersensitivity in partially isolated cerebral cortex. *EEG Clin Neurophysiol* 1967; 23: 256-62.
6. Babb TL, et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991; 42: 351-63.
7. Friede RL. Dysplasias of cerebral cortex. In: Friede RL (Ed.): *Developmental neuropathology*. Wien: Springer-Verlag; 1989, p. 330-46.
8. Jiménez-Rivera CA, et al. The role of central noradrenergic system in seizure disorders. In: *Neurotransmitters and epilepsy*. New York: Wiley-Liss; 1991, p. 109-29.
9. Moshé SL, et al. The role of substantia nigra in seizures of developing animals. In: Wada JA (Ed.): *Kindling*. New York: Raven Press; Vol. 3, p. 91-106.
10. Kostopoulos GK. Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl. 3): 13-19.
11. Steriade M, et al. Thalamocortical oscillations in the sleeping and arousing brain. *Science* 1993; 262: 679-85.
12. Scheffer IE, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-90.
13. Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7: 340-52.
14. Nieto D, Escobar A. Epilepsy. In: Minckler J (Ed.): *Pathology of the nervous system*. New York: McGraw-Hill; 1972, Vol. 3, Chap. 187, p. 2627-34.
15. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *NEJM* 2003; 349: 1257-66.
16. Engel J Jr, et al (Eds.). *Molecular neurobiology of epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 1992.
17. Duchowny M. Hemispherectomy for epilepsy. When is one half better than two? *Neurology* 2004; 62: 1664-5.

Dr. Alfonso Escobar
Investigador Emérito UNAM
Dpto. de Biología Celular y Fisiología
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Ciudad Universitaria
04510, México, D. F.
E-mail: alesiz@servidor.unam.mx