

# Epilepsia del lóbulo temporal pos-estatus epilepticus por pilocarpina, y conexiones hipocampo-talamocorticales

López-Hernández María Estela<sup>a</sup>, Solís Hugo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM

**Correspondencia:** María Estela López Hernández. Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Edificio B. 4°. Piso. Universidad Nacional Autónoma de México  
**Email:** estelalopez@unam.mx

Recibido 17 de marzo de 2020

Aceptado 3 de junio de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

## Resumen

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es el tipo más frecuente de las epilepsias crónicas parciales y refractaria al tratamiento médico en el adulto. Es un trastorno de la excitabilidad neuronal cuya característica es que las crisis se inician en cualquier parte del lóbulo temporal y en el que se involucran diferentes procesos celulares y moleculares de distintas redes neuronales tanto corticales como subcorticales. El objetivo de esta revisión es considerar varios de los aspectos generales y específicos de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en el humano y establecer posibles relaciones con los hallazgos obtenidos principalmente en el modelo experimental de ratas pos-status epilepticus (SE) por pilocarpina en nuestro laboratorio, con la información que reporta la bibliografía. En particular, analizar varios de los diferentes cambios que se establecen en los mecanismos celulares y redes neuronales en el hipocampo, tálamo y corteza cerebral. Con la amplia investigación que se realiza sobre el tema, hemos identificado diversos y complejos procesos que suceden, en las diferentes estructuras encefálicas, durante el desarrollo de la epileptogénesis, sin embargo, aún tenemos muchas preguntas por resolver utilizando el modelo experimental de crisis convulsivas y el estudio de la epilepsia desde un punto de vista clínico.

**Palabras clave:** Conexiones hipocampo-talamocorticales, epilepsia del lóbulo temporal, pilocarpina

2020, López-Hernández M. E., et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

# Temporal lobe epilepsy post-status epilepticus by pilocarpine, and hippocampus-thalamus-cortical connections

## Abstract

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of chronic partial epilepsy and refractory to medical treatment in adults. It is a disorder of neuronal excitability, the characteristic of which is that seizure start in any part of the temporal lobe and in which different cellular and molecular processes of different cortical and subcortical neural networks are involved. The objective of this review is to consider several of the general and specific aspects of TLE in humans and to establish possible relationships with the findings obtained mainly the experimental model of post-status epilepticus (SE) rats by pilocarpine in our laboratory, with the information reported in the bibliography. In particular, to analyze several of the different changes that are established in the cellular mechanisms and neural networks in the hippocampus, thalamus, and cerebral cortex. With the extensive research that is carried out about the topic, we have identified various and complex processes that occur in the different brain structures, during the development of epileptogenesis, however, we still have many questions to solve using an experimental model of seizures and the study of epilepsy from the clinical point of view.

**Keywords:** hippocampalthalamus-cortical connections, temporal lobe epilepsy, pilocarpine

## Introducción

La epilepsia es un importante problema de salud global, que contribuye significativamente a la muerte prematura, la pérdida de productividad laboral, el estigma social y a los altos costos en la atención médica. Es un trastorno de la excitabilidad neuronal, en el que cada tipo de crisis epiléptica implica diferentes procesos neuronales y moleculares de distintas redes neuronales, corticales y subcorticales, que participan en el inicio, control y propagación de las crisis epilépticas<sup>(1-3)</sup>. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en el ser humano, es el tipo más común de las epilepsias crónicas focales y resistentes al tratamiento

médico en el adulto. Se considera un trastorno adquirido más que genético y entre sus causas se incluyen: esclerosis del hipocampo (EH), tumores, malformaciones vasculares, trastornos de la migración neuronal, infecciones cerebrales y lesiones postraumáticas. Hay diferentes síndromes que se incluyen dentro de esta entidad patológica, entre los que están: epilepsia mesial temporal, con o sin EH, epilepsia límbica y epilepsia hipocampal. La característica en común que tienen estos síndromes es que las crisis se inician en cualquier parte del lóbulo temporal<sup>(4-8)</sup>. Estimaciones históricas de la epilepsia sugieren que 100 millones de personas sufren la enfermedad en todo el mundo, y la prevalencia de epilepsia farmacorresistente

(EFR) es aproximadamente del 27%, relacionada con diferentes factores de riesgo entre los que están: edad de inicio más joven, hallazgos de anomalías en el electroencefalograma, deficiencias neurológicas o retraso mental al tiempo de establecer el diagnóstico, etiología sintomática, alta frecuencia de aparición de crisis epilépticas, la no respuesta al tratamiento con los primeros fármacos antiepilépticos, los años de evolución de la epilepsia, la presencia de esclerosis mesial temporal, la presentación de crisis epilépticas focales y la epilepsia bitemporal. Los enfermos con EFR representan el 80% de los costos de la atención médica directamente asociados con la epilepsia. Un tercio de las personas con EFR pueden ser candidatas apropiadas para tratamiento quirúrgico, el cual resulta benéfico potencialmente, sobre todo para las personas de países con ingresos bajos y medios, siempre y cuando dispongan de los recursos económicos para poder llevarlo a cabo. En los últimos años, también se han incrementado los esfuerzos para establecer programas de cirugía en los casos de EFR en los países desarrollados, ya que la epilepsia refractaria puede ser progresiva y conllevar riesgos de daño estructural al encéfalo, al sistema nervioso y al individuo que la padece, por los diferentes factores de comorbilidad en todas las áreas de vida del enfermo y sus familiares<sup>(9-14)</sup>. En el estudio publicado por Blumcke, et al.<sup>(15)</sup>, en 2017 reportaron los hallazgos histopatológicos de 9523 muestras de encéfalos de pacientes con EFR sometidos a cirugía, recabados durante más de 25 años, en 36 centros médicos, de 12 países europeos. En este estudio se encontró que en el 75.9% de los casos el inicio de las crisis epilépticas ocurrió antes de los 18 años. El 72.5% de los enfermos fueron sometidos a cirugía en la etapa adulta. La duración media de la epilepsia antes de la cirugía fue de 20.1 años en los adultos y de 5.3 años en los niños. El lóbulo temporal resultó involucrado en el 71.9% de los casos. Los

principales diagnósticos histopatológicos fueron: EH (36.4%), tumores del tipo ganglioglioma (23.6%) y malformaciones del desarrollo cortical en el 19.8% de los casos. Una de las estrategias bioéticas para estudiar los aspectos fisiopatológicos que ocurren en la ELT en el humano, es el uso de modelos animales cuyo objetivo al desarrollarlos es reproducir las características especiales para los síndromes clínicos, fenotípicos y diversos daños orgánicos, que durante varios años han sido un aspecto importante de la investigación en la epilepsia y otras alteraciones del Sistema Nervioso Central o de cualquier otro sistema del organismo humano. En esta revisión nos referimos al modelo de pilocarpina en ratas ya que reproduce las principales características de la ELT en el humano y nos permite analizar el problema de investigación desde diferentes puntos de vista: electrofisiológico, inmuno-histológico, molecular, por mencionar algunos, según el objetivo de estudio. Estas investigaciones se pueden realizar *in vivo*, que se refiere a los ensayos con animales o ensayos clínicos en los que la experimentación se realiza con un todo, es decir con el organismo vivo íntegro. O bien estudios *in vitro* que se refiere al conjunto de fenómenos observados en el laboratorio a partir de productos biológicos que artificialmente se conservan vivos, por ejemplo, rebanadas de cerebro de ratas pos status epiléptico (PosSE) que, con un líquido cefalorraquídeo artificial, una mezcla de oxígeno (90 a 95%) y de dióxido de carbono (5 a 10%) y pH ajustado a 7.4, se conservan *in vitro* para hacer registros electrofisiológicos. Especímenes quirúrgicos, que se conservan en la solución apropiada, de acuerdo con el estudio que se realizará posteriormente o bien cultivo de tejidos o neuronas.

El objetivo de esta revisión es considerar varios de los aspectos generales y específicos de la ELT en el humano, que se describen en la bibliografía

y establecer posibles relaciones con los hallazgos obtenidos principalmente con el modelo experimental de ratas PosSE por pilocarpina en nuestro laboratorio, de acuerdo como lo describió Turski en 1983. En particular, el interés es analizar algunos de los diferentes cambios que se establecen en los mecanismos celulares y redes neuronales que se involucran en la generación de las crisis en la ELT y que comprometen al hipocampo, tálamo y corteza cerebral con redes epileptogénicas que se reclutan progresivamente.

### Epilepsia de lóbulo temporal pos-pilocarpina

Desde 1983 que Turski, et al., publicaron su artículo *Limbic Seizures Produced by Pilocarpine...* sabemos que el desarrollo de las crisis epilépticas y la neuropatología que presentan los roedores después de la inyección sistémica de pilocarpina constituyen un modelo adecuado para estudiar la ELT. La epilepsia crónica pos-pilocarpina en ratas se manifiesta por crisis epilépticas espontáneas, y se acompaña de extensa pérdida neuronal y otras lesiones que semejan mucho a lo que se observa en los enfermos con ELT<sup>(17-22)</sup>. La pilocarpina es un agonista colinérgico que provoca crisis epilépticas por la activación de los receptores colinérgicos muscarínicos (M1), los cuales tienen diversos efectos en el cerebro, entre los que están:

- 1) Bloquear los canales de K<sup>+</sup> tipo M, y provocar aumento de la excitabilidad neuronal<sup>(23-27)</sup>.
- 2) Potenciar la respuesta de las neuronas del hipocampo a los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que contribuye al mantenimiento de las crisis epilépticas y a la muerte neuronal por excitotoxicidad<sup>(24,28-30)</sup>.

El *Status Epilepticus* (SE) está asociado con aumento rápido y dramático de los niveles de glutamato (Glu) cerebral, produce sobreactivación de los receptores endoteliales a Glu y estrés oxidativo con la consecuente entrada excesiva de Ca<sup>2+</sup> a la

célula, que es secuestrado por la mitocondria. El incremento de Ca<sup>2+</sup> mitocondrial provoca disfunción metabólica con producción de radicales libres, activación de proteasas, fosfolipasas, endonucleasas y de la óxido nítrico sintasa, así como inhibición de la síntesis proteica. Todo este trastorno metabólico provocado por la liberación excesiva del Glu ocasiona la despolarización y repolarización repetitiva de las terminales glutamatérgicas, lo que origina concentración tóxica de Glu y finalmente produce degeneración excitotóxica de la neurona postsináptica y alteración de la barrera *hematoencefálica* (BHE)<sup>(31-35)</sup>. La BHE también se altera por las crisis epilépticas per se ya que causan incremento de la presión arterial cerebral y este aumento de presión, ocasiona aumento de la permeabilidad de la BHE a macromoléculas como la albúmina, que induce alteraciones en la excitabilidad neuronal<sup>(36-41)</sup>. Las manifestaciones de la ELT incluyen fenómenos complejos entre los que están la pérdida de la conciencia, movimientos tónico-clónicos, automatismos (taquipnea, taquicardia, sialorrea, diarrea o relajación de esfínteres) principalmente. Esta sintomatología se origina de redes neuronales fuera del lóbulo temporal. Por diversos estudios de imagen, tanto en humanos como en animales, podemos considerar que dichas manifestaciones pueden estar relacionadas con cambios en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo temporal, en la neocorteza, principalmente en áreas de asociación (frontal y parietal), y en estructuras subcorticales de la línea media, especialmente en el tálamo mediodorsal<sup>(42-45)</sup>. A lo anterior, se suman otras variaciones metabólicas cerebrales que resultan de los cambios en la vasculatura cerebral, la neuroinflamación y la activación de las células de la glía, entre algunos de los principales procesos fisiopatológicos que se presentan<sup>(36,40,46-48)</sup>. Aunque prácticamente cada parte del encéfalo puede generar crisis epilépticas, en las últimas décadas, la investigación de los mecanismos celulares y

redes neuronales de la epilepsia se ha enfocado en tres áreas principales: el hipocampo y estructuras adyacentes, el tálamo y la corteza cerebral<sup>(49)</sup>.

### ELT y circuitos hipocampo-talamocorticales

Si consideramos que la epilepsia es una enfermedad caracterizada por cambios cualitativos en el estado dinámico de las redes neuronales. Es importante entender que estas redes neuronales pueden funcionar en estado normal y procesar la información de manera normal, pero luego pueden cambiar a otro estado en el que estas mismas redes neuronales muestran oscilaciones anormales y perturban el funcionamiento normal del cerebro. De aquí, muy probablemente se ha derivado el gran interés del estudio de la epilepsia a nivel mundial. Hoy en día sabemos que entre los parámetros que regulan este comportamiento dinámico de las redes cerebrales están principalmente, los fenómenos de las membranas neuronales, que se refieren a los cambios en la cinética de los diferentes canales iónicos (su alteración establece canalopatías), para llevar a cabo los procesos de neurotransmisión (químicos y eléctricos), presinápticos y posinápticos, que suceden en varias escalas de tiempo, incluidos los cambios plásticos a largo plazo que involucran el comportamiento colectivo de diferentes poblaciones neuronales, células de la glía y endoteliales, así como los diferentes procesos bioquímicos y moleculares que se llevan a cabo simultáneamente. Por lo tanto, hay que tener claro que los fenómenos epilépticos surgen en varios y en diferentes sistemas del encéfalo. Sin embargo, hay dos sistemas específicamente propensos a mostrar comportamientos epilépticos de diferentes tipos: (1) el sistema mesial temporal, en el cual el hipocampo es el principal protagonista, y (2) el sistema talamocortical, que juega un papel importante, sobre todo en la epilepsia tipo ausencia. Curiosamente estos dos sistemas tienen

una capacidad notable de plasticidad y están asociados con el ciclo sueño-vigilia, en el caso del sistema talamocortical y con la formación, consolidación y recuperación de la memoria, en el caso del hipocampo y estructuras adyacentes. Lo que significa que estos dos sistemas son muy cambiantes y presentan transiciones frecuentes en sus estados dinámicos. Sin embargo, en el encéfalo normal, dichos cambios dinámicos se llevan a cabo bajo límites bien establecidos dentro de ciertos parámetros, bien controlados, para mantener la estabilidad de las redes neuronales, mientras que en el encéfalo epiléptico estos parámetros están alterados, de modo tal que el umbral para las transiciones está mucho más abajo de los límites establecidos en el cerebro normal<sup>(50-51)</sup>. Por lo anterior, es importante tener claro que la epilepsia es mucho más que un simple desbalance entre los mecanismos de excitación e inhibición neuronal. Actualmente, sabemos que hay uniones críticas de circuitos fuera de la red epileptogénica del hipocampo, que impactan a redes más grandes de microcircuitos que se alteran funcionalmente, quizá por conexiones excitadoras, inhibitorias, neuromoduladoras, reclutadoras y sincronizadoras que se establecen, que tienen mayor alcance y que constituyen la red ictogénica expresada por las crisis epilépticas, en las que además del hipocampo y estructuras adyacentes, el tálamo y la corteza cerebral son las áreas de mayor interés desde el punto de vista experimental y clínico<sup>(52-53)</sup>. Existen varias evidencias que demuestran que la amígdala, el tálamo, la corteza olfatoria, el hipocampo, la neocorteza y la sustancia negra, son las regiones más sensibles al daño relacionado con la epilepsia después de las crisis epilépticas producidas por la pilocarpina<sup>(16,17,23,54-56)</sup>. Entre los principales cambios descritos en la ELT están los causados por la muerte neuronal, que se observan en las diferentes áreas del hipocampo (CA1, CA3 y poco menos en CA2); en el hilus y las células granulares

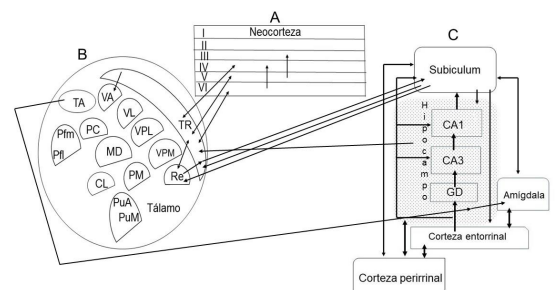
(CG) del giro dentado (GD) principalmente, que ocasiona reorganización de los circuitos neuronales con actividad neuronal anormal<sup>(57-63)</sup>. La muerte neuronal también se acompaña de gliosis, caracterizada por proliferación e hipertrofia de astrocitos, que constituyen el sustrato de la cicatriz y que puede favorecer a la hiperexcitabilidad de la red neuronal<sup>(46,64-67)</sup>. Además, con la muerte neuronal, en los modelos de ELT, se ha observado que la neurogénesis de las CG del GD del hipocampo aumenta y muchas de estas CG son aberrantes, hiperexcitables, con dendritas basales que proyectan al hilus y con axones que desarrollan colaterales que crecen en sitios anormales, lo que se conoce como mossy fiber sprouting. Todo esto genera una reorganización sináptica ectópica con fibras recurrentes excitadoras<sup>(68-77)</sup>. Las células piramidales del área CA3 del hipocampo también muestran fibras recurrentes excitadoras con otras neuronas piramidales e interneuronas excitadoras dentro del mismo hipocampo<sup>(78-79)</sup> y con proyecciones hacia la corteza entorrinal, que posiblemente establecen circuitos reverberantes<sup>(80-82)</sup>. Después de la inyección de pilocarpina, utilizando el marcador neuronal fluorogold, se han observado conexiones significativas entre las células piramidales de CA1 y el subiculum, lo que también sugiere contactos aberrantes excitadores e inhibidores en la región CA1, los cuales pueden tener un papel importante en la generación o compensación de la ELT<sup>(83)</sup>. En función del tiempo en que se van estableciendo dichas conexiones, podemos entender la latencia para el desarrollo de las crisis espontáneas recurrentes<sup>(84)</sup>. Aunque la ELT es predominantemente patología del hipocampo, también otras estructuras temporales mediales como la corteza entorrinal (CE) y la amígdala se han visto implicadas, tanto en humanos como en modelos animales. Existen varios estudios que describen los distintos cambios que sufren

dichas estructuras, como son las modificaciones en la organización, estructura y función de los microcircuitos, que bien pueden deberse a alteraciones en las propiedades intrínsecas funcionales de las células principales, a pérdida neuronal, a redes funcionales interrumpidas, a cambios en la expresión de receptores de Glu o GABA (ácido-gama-amino-butírico), a variaciones diversas en la señalización moduladora o en la ultraestructura de las sinapsis, e inclusive a canalopatías<sup>(85-95)</sup>. La pérdida neuronal, los cambios en la excitabilidad, la génesis celular, los procesos bioquímicos y moleculares alterados, también se han observado en estructuras adicionales que incluyen áreas fuera del lóbulo temporal. Scholl, et al.<sup>(96)</sup>, en 2013 realizaron un estudio en ratas PosSE por pilocarpina, con fluorogold B, un marcador histoquímico para neuronas degeneradas, en el que observaron que neuronas de diferentes núcleos del tálamo, principalmente del núcleo dorsal medial, paratenial, reuniens y geniculado lateral ventral, se tiñeron con el fluorogold B, como también neuronas de los núcleos ventral lateral, posteromedial y basomedial de la amígdala, del núcleo ventral pre-mamilar del hipotálamo, neuronas de las cortezas paralímbicas (perirrinal, entorrinal y piriforme), así como del parasubiculo y de los núcleos endopiriformes. Varias de estas regiones también se han visto dañadas en pacientes con ELT, lo que sugiere su posible participación en la epileptogénesis. También observaron daño de leve a moderado en las láminas II, III y ocasionalmente en la V de la neocorteza. En los ganglios basales la tinción en el caudoputamen fue moderada y apareció en todo el eje rostro-caudal, mientras que, en otros núcleos como el accumbens, el subtalámico, el globo pálido medial y la sustancia nigra pars reticulata tuvieron poca o ninguna tinción. Szabo, et al.<sup>(97)</sup>, en 2005 ya habían mencionado que los núcleos: anterior (NA), pulvinar medial (NPuM) y dorsal medial (NDM) del



tálamo, estaban asociados con la red neuronal de las crisis en la ELT Mesial (ELTM). Otros estudios en los que se ha utilizado el modelo de pilocarpina han mostrado que la estimulación eléctrica profunda (EEP) de los núcleos talámicos anteriores (NTA) (núcleos anteroventral, anterodorsal y anteromedial) reduce la latencia de aparición de las crisis epilépticas y el comienzo del SE. También hay estudios que reportan que en las ratas epilépticas crónicas pos-pilocarpina, la estimulación de los NTA reduce la hiperexcitabilidad del hipocampo y el porcentaje de las crisis<sup>(98-100)</sup>. Otros estudios muestran que la EEP del NTA es útil para algunas personas afectadas por crisis parciales refractarias que secundariamente se generalizan<sup>(101)</sup>. Chen, et al.<sup>(102)</sup>, en 2017 llevaron a cabo un estudio en el que mostraron que la EEP del NTA reduce la ruptura de la BHE, la extravasación de la albúmina, la inflamación y la apoptosis en ratas epilépticas por administración de ácido kaínico. Aunque el conocimiento sobre el mecanismo de acción de la EEP no es muy claro, otras varias estructuras subcorticales, además de los núcleos talámicos mencionados, son objetivo de uso para el tratamiento de las crisis epilépticas, tanto en humanos como en modelos experimentales. Entre esas otras estructuras subcorticales en las que se ha probado la EEP para abolir la actividad epiléptica clínica y preclínica o para retrasar la generalización secundaria de los procesos epileptógenos están: el cerebelo, el locus coeruleus, el hipocampo, el núcleo del tracto solitario y el nervio vago<sup>(103-107)</sup>. Otros estudios han analizado la conectividad recíproca entre el NPM y las áreas corticales frontal, temporal, parietal y occipital, así como las extensas conexiones que este núcleo tiene con varias regiones corticales paralímbicas, incluyendo la ínsula y la mayor densidad de conexiones que tiene con el hipocampo ipsilateral. Lo que sugiere que el NPM es un componente importante de la red epileptógena y la propagación de la actividad

epiléptica en la ELTM<sup>(108-111)</sup>. Diferentes estudios, *in vivo* e *in vitro*, reportan que el NDM y otros núcleos talámicos de la línea media, entre ellos el núcleo reuniens, tienen participación significativamente importante en el circuito primario de las crisis límbicas, así como en la propagación de la actividad epiléptica a otras regiones (Figura 1)<sup>(112-115)</sup>.



**Figura 1.** Esquema que ilustra algunas de las conexiones hipocampo-tálamo-corticales de importancia en la Epilepsia de Lóbulo Temporal (ELT)

**A.** Neocórtex o corteza cerebral con sus diferentes capas I-VI. Se ilustran las conexiones entre las capas VI→IV, V→III, así como las conexiones del núcleo talámico reticular (TR) con las capas IV, V y VI de la neocórtex (TR→IV, TR→V, TR→VI).

**B.** Tálamo y algunos de sus diferentes núcleos. TR= núcleo talámico reticular. Re=núcleo reuniens. VA=núcleo ventral anterior. VL=núcleo ventral lateral. VPL=núcleo postero-lateral. VPM=núcleo- postero-medial. TA=núcleo talámico anterior. PC=núcleo paracentral. MD=núcleo medio dorsal o dorsal medial. CL=núcleo central lateral. PM=núcleo postero medial. CL núcleo centro lateral PM=núcleo postero medial. Pfm=núcleo parafascicular porción medial Pfl=núcleo parafascicular porción lateral. Pua=núcleo pulvinar porción anterior. PuM=núcleo pulvinar porción medial. Se ilustran las conexiones del TR→IV, TR→V, TR→VI. Del TR al Re y del Re al TR (TR↔Re). Del Re→TR→subículo. De subículo→TR. Del TA→hipocampo amígdala. Del hipocampo→TR.

**C.** Hipocampo y sus áreas CA1, CA3 y GD (giro dentado), así como algunas estructuras adyacentes, amígdala, corteza entorrinal y corteza perirrinal. Se ilustran las conexiones entre las diferentes áreas: Corteza perirrinal↔hipocampo. Corteza perirrinal ↔ corteza entorrinal. Corteza entorrinal↔amígdala. Corteza entorrinal→GD→CA3→CA1. Corteza entorrinal→CA3. Corteza entorrinal→A1. Corteza entorrinal→subículo. Subículo↔corteza perirrinal. Subículo↔amígdala.

**Nota:** las↔indican conexiones recíprocas y las→indican conexión hacia donde señala la flecha.

Por diversos estudios sabemos que la mayoría de los núcleos talámicos dorsales proyectan axones a áreas determinadas de la neocorteza y a sectores específicos del núcleo talámico reticular (NTR), el cual está conectado con las diferentes áreas de la corteza cerebral y del tálamo mismo<sup>(115-119)</sup>. Hace más de 50 años el NTR se consideraba como un grupo celular difusamente organizado que estaba estrechamente relacionado con la formación reticular del tronco encefálico. Estudios, *in vivo e in vitro*, recientes muestran que es una entidad compleja de células GABAérgicas, que recibe información de la corteza cerebral y de otros núcleos talámicos y que proporciona una entrada inhibitoria importante a cada núcleo talámico, particularmente al NDM<sup>(119-120)</sup>. También se ha considerado que el NTR es la estructura marcapaso para la modulación de los patrones de disparo neuronales talamocorticales, para la actividad oscilatoria responsable de los husos corticales durante la etapa temprana del sueño. Esta frecuencia de huso, se supone que se transforma en la actividad generalizada espigonda en la epilepsia idiopática generalizada. El NTR también está críticamente implicado en el circuito oscilatorio tálamo-cortico-tálamico que caracteriza las descargas espiga onda en la epilepsia tipo ausencia<sup>(107,115,121-126)</sup>. El núcleo parafascicular del tálamo también está involucrado en la generación fisiológica de los ritmos oscilatorios y juega un papel importante en la modulación de las crisis epilépticas en la ELTM<sup>(127-129)</sup>. En el estudio *in vivo e in vitro* llevado a cabo por Jung, et al.<sup>(130)</sup>, en 2009, además de reportar muerte neuronal en las estructuras ya mencionadas, observaron activación celular microglial en áreas del hipocampo, de las cortezas entorrinal y piriforme; de la amígdala, del tálamo y del hipotálamo. También observaron importante génesis celular en las regiones extrahipocampales mencionadas, que proliferaron *in situ* y se diferenciaron principalmente en astrocitos y oligodendrocitos. Otro hallazgo importante que

encontraron fue la expresión del factor 1a derivado de las células estromales o mesenquimales (SDF-1 $\alpha$ ), asociado a la plasticidad inducida por las crisis epilépticas. El pico máximo de la expresión del SDF-1 $\alpha$  demostrado por el análisis con Western blot, fue a las 24hr en los cerebros epilépticos y sus niveles se mantuvieron altos durante los primeros 28 días PosSE. Por inmunohistoquímica, este factor lo localizaron en la fisura del hipocampo, en la capa molecular del GD, en la amígdala, y en las cortezas piriforme y entorrinal. Incluso lo encontraron expresado de manera importante en las células de los plexos coroides y en la zona neurogénica subventricular. La inmunoreactividad fue localizada principalmente en los astrocitos reactivos de los hipocampos epilépticos. Esta neurogénesis anormal del hipocampo que se presenta en los modelos de ELT, se cree que contribuye a la actividad cerebral anormal, ya que hay estudios que demuestran que al aplicar AMD3100, un antagonista del receptor específico (CXCR4) del SDF-1, la neurogénesis en ratas adultas con ELT por ácido kaínico, revirtió y se acompañó de disminución a largo plazo de la frecuencia en la aparición de crisis epilépticas<sup>(131-132)</sup>. Bernhardt, et al., en 2012, llevaron a cabo un mapeo de la red talamocortical en enfermos con ELT, en el que observaron que el grado y la distribución de la distrofia talámica se relacionó con la topografía y grado de atrofia neocortical, con lo que avalaron la idea de que el tálamo es una estructura importante en la actividad de la red de esta patología. Otro de los estudios, *in vivo e in vitro*, que demuestran que la ELT con frecuencia se propaga a zonas extrahipocampales, es el de Sanabria, et al., realizado en 2002, en el que analizaron las anomalías neuropatológicas y electrofisiológicas *in vitro*, en rebanadas de la neocorteza de ratas epilépticas pos-pilocarpina y observaron: histológicamente disminución significativa en el espesor cortical, específicamente en las capas II-IV. Inmunohistoquímicamente, con



el anticuerpo anti-filamento (SMI-311), notaron que las arborizaciones dendríticas de las láminas I-II fueron más complejas. Electrofisiológicamente mediante registros de la actividad neuronal de las capas II-III reconocieron varias anormalidades que incluyeron hiperactividad y presencia de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA) como mediador de la actividad polisináptica. En los registros de la actividad neuronal de la lámina V, a pesar de que no observaron cambios significativos en las propiedades intrínsecas de las neuronas, sí detectaron mayor proporción de "ráfagas o burst" neuronales, 60% en las ratas epilépticas versus 22% en las ratas controles. Todos estos aspectos de las diferentes estructuras encefálicas que participan en la ELT son de importancia crucial en el contexto de la cirugía de la epilepsia. Ya que son varias las redes epileptógenas que se han involucrado en la generación de las crisis en la ELT. En el estudio llevado a cabo por Bartolomei, et al.<sup>(134)</sup>, en 2010, cuyo objetivo principal fue cuantificar las estructuras cerebrales (cortezas temporales y adyacentes) involucradas en la generación de las crisis epilépticas en la ELT, de acuerdo con el "índice de epileptogenicidad" (EI), en pacientes con ELT, mediante registros con electrodos y grabaciones intracerebrales a través de la estereoecefalografía (SEEG). Clasificaron a los pacientes estudiados en cuatro grupos, dos ya clasificados clásicamente en ELT mesial (ELTM) y lateral (ELTL). Como ya se mencionó anteriormente, la ELTM resultó ser la más frecuente y generalmente los pacientes presentaron EH. El grupo de ELT mesial lateral (ELTML) correspondió a los enfermos que tuvieron una "zona epileptogénica" (ZE) (diferentes estructuras encefálicas que generan crisis epilépticas) que incluyeron partes mesiales y laterales del lóbulo temporal, y que rara vez se asoció con EH. Curiosamente, los pacientes con ELTL pura se caracterizaron por tener una ZE restringida al giro temporal superior (GTS) que incluyó áreas sensoriales asociativas para la

audición y visión, así como funciones del lenguaje, pero con pocas conexiones límbicas, lo que puede explicar que la ZE pueda permanecer confinada a estructuras neocorticales. Mientras que en la ELTML las redes epileptógenas incluyeron estructuras neocorticales anteriores, entre ellas, la corteza asociativa que tiene conexiones bidireccionales directas y densas con estructuras del sistema límbico, lo que puede fundamentar la facilidad de establecer redes epileptogénicas en estructuras mediales y neocorticales. El cuarto grupo lo denominaron temporoparisilviano (TPS) e incluyó a los enfermos con ZE que comprendieron estructuras del lóbulo temporal y al menos una corteza parisilviana. En este grupo la epileptogenicidad se observó principalmente en las cortezas opérculo-insulares y/o en la corteza orbitofrontal, áreas encefálicas bien conocidas que conectan con regiones temporales anteriores. Con todo el análisis que realizaron respaldaron el concepto de red epileptogénica en lugar de focos epilépticos restringidos, ya que la mayoría de los pacientes mostraron tener varias estructuras epileptogénicas que incluyeron no sólo el sitio de la lesión, sino también otros sitios distintos y distantes. Es importante mencionar que la ZE se refiere al subconjunto de estructuras cerebrales involucradas en la generación de las crisis epilépticas. Se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia (High-Frequency Oscillations: HFO) también conocidas como actividad de inicio o descargas rápidas que ocurren al inicio de las crisis epilépticas. Durante mucho tiempo se han considerado como un marcador potencialmente valioso y se ha reconocido como uno de los patrones electrofisiológicos característicos de la epilepsia focal. Se asume que la ZE está organizada como una red de poblaciones neuronales distribuidas en diferentes estructuras encefálicas con propiedades de excitabilidad alterada, es decir hiperexcitables<sup>(136)</sup>. Otras evidencias importantes

en la ELT PosSE por pilocarpina son las alteraciones vasculares e isquémicas cerebrales reportadas como hemorragias en el hipocampo (CA1), tálamo y cortezas temporales<sup>(137)</sup>, en el estrato lacunoso-molecular de CA3<sup>(138)</sup>, en cinco principales núcleos talámicos (posterior, reticular, ventrolateral, ventroposterolateral y ventroposteromedial)<sup>(139)</sup>, o por cambios en la hemodinamia cerebral principalmente de las capas subgranulares de la corteza somatosensorial<sup>(140-141)</sup> o bien con microangiomas en diferentes áreas cerebrales en individuos PosSE refractario<sup>(142)</sup>. Respecto al papel de los diferentes mediadores inflamatorios que se expresan en la ELT, y que al parecer incrementan la susceptibilidad a las crisis epilépticas, Kan, et al.<sup>(143)</sup>, en 2012 realizaron un estudio de perfiles de expresión de proteínas de 40 mediadores inflamatorios en material de resección quirúrgica de enfermos con ELT con y sin EH e identificaron niveles altos de 21 mediadores inflamatorios, en hipocampo y neocorteza, incluidas 10 citocinas y 7 quimiocinas, que establecen redes inmunológicas complejas en las que participan mediadores pro y antiinflamatorios<sup>(144-147)</sup>.

Como podemos darnos cuenta son muchos los cambios estructurales y funcionales que se producen en el encéfalo epiléptico, tanto de animales de experimentación como de seres humanos. Abarcan desde la morfología y

excitabilidad alterada de neuronas individuales hasta cambios en la expresión de receptores a neurotransmisores, astrocitos, células de la glía y endoteliales, canalopatías, plasticidad sináptica, disfunción de la BHE, alteraciones hemodinámicas cerebrales, neuroinflamación, ganancia o pérdida de circuitos individuales, que en conjunto producen una red hiperexcitable o epileptogénica, que provoca que un cerebro normal empiece a ser un cerebro crónicamente epiléptico, pues se ha reportado una relación entre la duración de la epilepsia y la repercusión de la epileptogenicidad. Es decir, hablamos de un reclutamiento progresivo de estructuras encefálicas epileptogénicas, que aún seguimos sin entender a pesar de la amplia investigación que se realiza. La epilepsia, como otras varias patologías del sistema nervioso, es muy compleja, y a pesar de lo "mucho" que conocemos acerca de los mecanismos neuronales, gliales y demás que se alteran, todavía tenemos muchas preguntas por resolver, utilizando la epileptología tanto básica/experimental como clínica. Por lo tanto, es necesario seguir estudiando en los modelos animales experimentales las diferentes formas de epilepsia humana, con el objetivo de lograr construir hipótesis explicativas del proceso epiléptico y de la epileptogénesis que permitan lograr mejores intervenciones antiepileptógenas que puedan prevenir e idealmente curar la epilepsia.

## Referencias

1. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002; 43(3):219-227.
2. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, Bénar C. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017; 58(7):1131-1147. doi: 10.1111/epi.13791
3. Vuong J, Devergnas A. The role of the basal ganglia in the control of seizure. *J Neural Transm*. 2018, 125:531-545. doi.org/10.1007/s00702-017-1768-x
4. Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*. 2001; 7(4):340-352.

5. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR., et al., Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain*. 2001; 124:167-175.
6. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004; 45(6):695714.
7. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14:32-37.
8. ILAE International League Against Epilepsy. *EpilepsyDiagnosis.org Diagnostic Manual. Temporal Lobe Seizure*. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/temporal-overview.html>
9. Wieser HG, Silfvenius H. Overview: epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia*. 2000; 41 (S4): S3-S9.
10. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch L, Cendes F, Langfitt J., et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2014; 37:59-70.
11. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Semin Neurol*. 2018; 38(2):191-199.
12. Vaughan KA, Ramos CL, Buch VP, Mekary RA., et al. An estimation of global volume of surgically treatable epilepsy based on a systematic review and meta-analysis of epilepsy. *J Neurosurg*. 2018 DOI: <https://doi.org/10.3171/2018.3.JNS171722>
13. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(30):e16402. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016402>
14. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure*. 2019; 73:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.020>
15. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G., et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N England J Med*. 2017, 377(17):1648-1656. DOI: [10.1056/NEJMoa1703784](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784)
16. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, et al. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behavioural Brain Res*. 1983; 9(3):315-35.
17. Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM., et al. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. *Brain Res*. 1984; 321(2):237-53.
18. Turski L, Cavalheiro EA, Sieklucka-Dziuba M., et al. Seizures produced by pilocarpine: neuropathological sequelae and activity of glutamate decarboxylase in the rat forebrain. *Brain Res*. 1986; 398(1):37-48.
19. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH., et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience*. 1991; 42(2):351-63.
20. Arida RM, Scorza FA, de Araujo Peres C., et al. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999; 34(2-3):99-107.
21. Covolan L, Ribeiro LTC, Longo BM, et al. Cell damage and neurogenesis in the dentate granule cell layer of adult rats after pilocarpine-or kainate-induced status epilepticus. *Hippocampus*. 2000; 10(2):169-80.
22. Polli RS, Malheiros JM, dos Santos R, et al. Changes in hippocampal volume are correlated with cell loss but not with seizure frequency in two chronic models of temporal lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2014, 5:111. doi: [10.3389/fneur.2014.00111](https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00111)
23. Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse*. 1989, 3(2):154-71.
24. Hamilton SE, Loose MD, Qi M, et al. Disruption of the m1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(24):13311-316.
25. Buckmaster PS. Laboratory animal models of temporal lobe epilepsy. *Comp Med*. 2004; 54(5):473-85.
26. Solís H, López-Hernández E. Canales de K<sup>+</sup> tipo M y su relación con la canalopatía en la epileptogénesis. *Arch*

- Neurocienc (Mex). 2011; 16(4):200-208.
27. Nirwan N, Vyas P, Vohora D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review *Rev Neurosci*. 2018; 29(7):757-770. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0086>
  28. Meldrum B. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res*. 1991; 10(1):55-61.
  29. Smolders I, Khan GM, Manil J, et al. NMDA receptor-mediated pilocarpine-induced seizures: characterization in freely moving rats by microdialysis. *Br J Pharmacol*. 1997; 121(6):1171-1179.
  30. Di Maio R, Colangeli R and Di Giovanni G. WIN 55,212-2 Reverted Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Early Changes of the Interaction among 5-HT<sub>2C</sub>/NMDA/CB1 Receptors in the Rat Hippocampus. *ACS Chem Neurosci*. 2019; 10(7):3296-3306. DOI: [10.1021/acschemneuro.9b00080](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00080)
  31. Petit CK, Schaefer JA, Plum F. Ultrastructural characteristics of the brain and blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Res*. 1977; 127(2):251-67.
  32. Erakovic V, Župan G, Varljen J, Laginja J, et al. Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus—biochemical changes. *Neurosci Res*. 2000; 36(2):157-66.
  33. Eid T, Williamson A, Lee TSW, Petroff OA, et al. Glutamate and astrocytes—key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 2:42-52. doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01492.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01492.x)
  34. Pereno GL. Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal: revisión del proceso de muerte neuronal a la neuroplasticidad. *RACC*. 2010; 2(1):46-57.
  35. Friedman A, Heinemann U. Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Epileptogenesis. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
  36. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005; 46(11):1724-43.
  37. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(11):1761-74. doi: [10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x)
  38. Solís H, López-Hernández E, Estrada FS. La barrera hematoencefálica y epilepsia del lóbulo temporal. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2014; 19(1):42-47.
  39. Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Role of blood-brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance *Neuroscience*. 2014; 277:455-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.030>
  40. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. 2015; 49:13-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>
  41. Bankstahl M, Breuer H, Leiter I, Märkel M, Bascuñana P. Blood-brain barrier leakage during early epileptogenesis is associated with rapid remodeling of the neurovascular unit. *eNeuro*. 2018, 10.1523/ENEURO.0123-18.2018.
  42. Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2004; 14(8):892-902. doi:[10.1093/cercor/bhh048](https://doi.org/10.1093/cercor/bhh048)
  43. Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebrun A, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007; 130 (7):1942-56. doi:[10.1093/brain/awm118](https://doi.org/10.1093/brain/awm118)
  44. Choy M, Wells JA, Thomas DL, Gadian DG, et al. Cerebral blood flow changes during pilocarpine-induced status epilepticus activity in the rat hippocampus. *Exp Neurol*. 2010; 225(1):196-201. doi:[10.1016/j.expneurol.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.06.015)
  45. Reddy SD, Younus I, Sridhar V, Reddy DS. Neuroimaging Biomarkers of Experimental Epileptogenesis and Refractory Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1):220. doi:[10.3390/ijms20010220](https://doi.org/10.3390/ijms20010220)
  46. Estrada FS, Hernández VS, López-Hernández E, et al. Glial activation in a pilocarpine rat model for epileptogenesis: a morphometric and quantitative analysis. *Neurosci Lett*. 2012; 514 (1):51-6. doi:[10.1016/j.neulet.2012.02.055](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.055)

47. Lee HJ, Seo SA, Park KM. Quantification of thalamic nuclei in patients diagnosed with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroradiology*. 2020; 62(2): 185-195. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02299-6>
48. Hong S, Jian Cheng H, JiaWen W, ShuQin Z, et al. Losartan inhibits development of spontaneous recurrent seizures by preventing astrocyte activation and attenuating blood-brain barrier permeability following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res Bull*. 2019; 149:251-259. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.05.002>
49. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63:815-46.
50. Jefferys JGR. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. *Seizure*. 2010, 19:638-646. [doi:10.1016/j.seizure.2010.10.026](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.026)
51. Da Silva FHL, Gorter JA, Wadman WJ. Epilepsy as a dynamic disease of neuronal networks. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012, 107:35-62.
52. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*. 2012; 53(5):779-789. [doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x)
53. Paz JT, Huguenard JR. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? *Nat Neurosci*. 2015; 18(3):351-359. [doi:10.1038/nn.3950](https://doi.org/10.1038/nn.3950)
54. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, et al. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous I Recurrent Seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(6):778-782.
55. Fujikawa DG. The temporal evolution of neuronal damage from pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res*. 1996; 725(1):11-22.
56. Lévesque M, Avoli M, Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. *J Neurosci Methods*. 2016; 260:45-52. [doi:10.1016/j.jneumeth.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.009).
57. De Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1989; 495:387-395.
58. Blümcke I, Züschratter W, Schewe JC, et al. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol*. 1999; 414(4):437-53.
59. Blümcke I, Suter B, Behle K, Kuhn R, Schramm J, et al. Loss of hilar mossy cells in Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia*. 2000, 41(S6) : S174-80.
60. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002; 12(2):199-211.
61. Thom M, Sisodiya SM, Beckett A, et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(6): 510-9.
62. López-Hernández E, Solís H. Epilepsia del lóbulo temporal y las neuronas hipocámpales de las áreas CA1 y CA3. *Rev Fac Med (Méx)*. 2012; 55(5):16-25.
63. Steve TA, Jirsch JD, Gross DW. Quantification of subfield pathology in hippocampal sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Epilepsy Res*. 2014; 108(8):1279-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.07.003>
64. Binder DK, Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. *Glia*. 2006, 54(5):358-68. [DOI: 10.1002/glia.20394](https://doi.org/10.1002/glia.20394)
65. Ullah G, Cressman JR Jr, Barreto E, Schiff SJ. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J Comput Neurosci*. 2009; 26(2):171-183. [DOI 10.1007/s10827-008-0130-6](https://doi.org/10.1007/s10827-008-0130-6)
66. Allam SL, Ghaderi VS, Bouteiller JMC, et al. A computational model to investigate astrocytic glutamate uptake influence on synaptic transmission and neuronal spiking. *Front Comput Neurosci*. 2012; 6:70. [doi: 10.3389/](https://doi.org/10.3389/)

fncm.2012.00070

67. Wilcox KS, Gee JM, Gibbons MB, Tvrdik P, White JA. Altered structure and function of astrocytes following status epilepticus *Epilepsy & Behav.* 2015; 49:17-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.002>
68. Parent JM, Timothy WY, Leibowitz RT, et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci.* 1997, 17(10):3727-38.
69. Parent JM, Lowenstein DH. Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? *Prog Brain Res.* 2002;135:121-31.
70. Parent JM, Kron MM. Neurogenesis and epilepsy. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02831.x
71. Ribak CE, Dashtipour K. Neuroplasticity in the damaged dentate gyrus of the epileptic brain. *Prog Brain Res.* 2002;136:319-28.
72. Scharfman HE, Sollas AL, Berger RE, et al. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol.* 2003; 90(4):2536-47.
73. Shapiro LA, Korn MJ, Ribak CE. Newly generated dentate granule cells from epileptic rats exhibit elongated hilar basal dendrites that align along GFAP-immunolabeled processes. *Neuroscience.* 2005; 136(3):823-31. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.03.059
74. Shapiro LA, Ribak CE. Newly born dentate granule neurons after pilocarpine-induced epilepsy have hilar basal dendrites with immature synapses. *Epilepsy Res.* 2006; 69(1):53-66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.12.003
75. Kron MM, Zhang H, Parent JM. The developmental stage of dentate granule cells dictates their contribution to seizure-induced plasticity. *J Neurosci.* 2010; 30(6):2051-9. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5655-09.2010
76. Buckmaster PS. Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* 4th Ed. 2012. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
77. Althaus AL, Zhang H, Parent JM. Axonal plasticity of aged-defined dentate granule cells in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2016; 86: 187-196. doi:10.1016/j.nbd.2015.11.024.
78. Cavazos JE, Cross DJ. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav.* 2006; 8:483-493. doi:10.1016/j.yebeh.2006.01.011
79. Le Duigou C, Simonnet J, Teleńczuk MT, Fricker D, et al. Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:48. doi: 10.3389/fncel.2013.00262
80. Buckmaster PS. Does mossy fiber sprouting give rise to the epileptic state? *Adv Exp Med Biol.* 2014, 813:161-8. DOI 10.1007/978-94-017-8914-1\_13
81. Smith BN. Sprouted Mossy Fiber Connections of Adult-Born Granule Cells: Detonate or Fizzle? *Epilepsy Curr.* 2017; 17(6):379-380.
82. Hendricks WD, Westbrook GL, Schnell E. Early detonation by sprouted mossy fibers enables aberrant dentate network activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116(22):10994-999. doi:10.1073/pnas.1821227116/-/DCSupplemental.
83. Long LL, Song YM, Xu L, Yi F, Long HY, et al. Aberrant neuronal synaptic connectivity in CA1 area of the hippocampus from pilocarpine-induced epileptic rats observed by fluorogold. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(9):2687-2695.
84. Siddiqui AH, Joseph SA. CA3 axonal sprouting in kainate-induced chronic epilepsy. *Brain Res.* 2005; 1066(1-2):129-46. doi:10.1016/j.brainres.2005.10.066
85. Heinemann U, Zhang C Li, Eder C. Entorhinal cortex—hippocampal interactions in normal and epileptic temporal



- lobe Hippocampus. 1993; 35:89-98.
86. Gloveli T, Schmitz D, Heinemann U. Interaction between superficial layers of the entorhinal cortex and the hippocampus in normal and epileptic temporal lobe. *Epilepsy Res.* 1998; 32(12):183-93.
  87. Pitkänen A, Tuunanen J, Kälviäinen R, Partanen K, et al. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 32(1-2):233-53.
  88. Dalby NO, Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14(2):18792.
  89. Kobayashi M, Wen X, Buckmaster PS. Reduced inhibition and increased output of layer II neurons in the medial entorhinal cortex in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2003; 17;23(24):8471-9.
  90. Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, et al. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia.* 2005; 46(5):677-87.
  91. Hargus NJ, Merrick EC, Nigam A, Kalmar CL. Temporal lobe epilepsy induces intrinsic alterations in Na channel gating in layer II medial entorhinal cortex neurons. *Neurobiol Dis.* 2011; 42(2):361-376. doi:10.1016/j.nbd.2010.10.004
  92. Grabenstatter HL, Russek SJ, Brooks-Kayal AR. Molecular pathways controlling inhibitory receptor expression. *Epilepsia.* 2012; 53(09):71-78. doi: 10.1111/epi.12036
  93. Wolfart J, Laker D. Homeostasis or channelopathy? Acquired cell type-specific ion channel changes in temporal lobe epilepsy and their antiepileptic potential. *Front Physiol.* 2015; 6:168. doi: 10.3389/fphys.2015.00168
  94. Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, et al. Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study. *Epilepsy Res.* 2017; 135:50-55. doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.05.010
  95. Tong X, An D, Xiao F, Lei D, Niu R, Li W, Ren J, et al. Real-time effects of interictal spikes on hippocampus and amygdala functional connectivity in unilateral temporal lobe epilepsy: An EEG-fMRI study. *Epilepsia.* 2019; 60(2):246-254. DOI: 10.1111/epi.14646
  96. Scholl EA, Dudek FE, Ekstrand JJ. Neuronal degeneration is observed in multiple regions outside the hippocampus after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in the immature rat. *Neuroscience.* 2013, 252:45-59. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.045.
  97. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 2005; 128(6):1369-76. doi:10.1093/brain/awh454
  98. Hamani C, Hodaie M, Chiang J, del Campo M, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2008; 78(2-3):117-23. https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.09.010
  99. Covolan L, de Almeida ACG, Amorim B, Cavarsan C, et al. Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats. *PLoS One.* 2014,9(6):e97618. doi:10.1371/journal.pone.0097618
  100. Ferreira ES, Vieira LG, Moraes DM, et al. Long-term effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation on spatial learning in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation.* 2018, 21(2):160-167. DOI: 10.1111/ner.12688
  101. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51(5):899-908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
  102. Chen YC, Zhu GY, Wang X, Shi L, Du TT, et al. Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation, and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats. *Neurol Res.* 2017; 39(12):1103-1113. DOI:10.1080/01616412.2017.1379241

103. Saillet S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord.* 2009; 11(2):100-12.
104. Jobst BC. Electrical stimulation in epilepsy: vagus nerve and brain stimulation. *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12(5):443-53. DOI [10.1007/s11940-010-0087-4](https://doi.org/10.1007/s11940-010-0087-4)
105. Eastin TM, Lopez-Gonzalez MA. Stimulation and Neuromodulation in the Treatment of Epilepsy. *Brain Sci.* 2018; 8(1):2.
106. Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2018; 45(2). <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2018.4.FOCUS1872>
107. Magdaleno-Madrigal VM, Contreras-Murillo G, Valdés-Cruz A, Martínez-Vargas D, Martínez A, et al. Effects of High- and Low-Frequency Stimulation of the Thalamic Reticular Nucleus on Pentylentetrazole-Induced Seizures in Rats. *Neuromodulation.* 2019; 22(4):425-434. DOI: [10.1111/ner.12926](https://doi.org/10.1111/ner.12926)
108. Rosenberg DS, Mauguière F, Demarquay G, et al. Involvement of medial pulvinar thalamic nucleus in human temporal lobe seizures. *Epilepsia.* 2006, 47(1):98-107.
109. Rosenberg DS, Mauguière F, Catenox H, Faillenot I, Magnin M. Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain. *Cereb Cortex.* 2009; 19(6):1462-73. doi:[10.1093/cercor/bhn185](https://doi.org/10.1093/cercor/bhn185)
110. Barron DS, Tandon N, Lancaster JL, Fox PT. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014, 55(6): e50–e55. doi: [10.1111/epi.12637](https://doi.org/10.1111/epi.12637)
111. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, et al. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. *J Neurol.* 2016; 263(1):127-32. DOI [10.1007/s00415-015-7948-4](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7948-4)
112. Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva FH, Witter MP. Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. *J Neurosci.* 1997; 17(14):5640-50.
113. Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(8):967-78.
114. Hamani C, Paulo Id, Mello LE. Neo-Timm staining in the thalamus of chronically epileptic rats. *Braz J Med Biol Res.* 2005, 38(11):1677-82.
115. Çavdar S, Onat FY, Çakmak YÖ, Yananli HR, et al. The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. *J. Anat.* 2008; 212:249–256. doi: [10.1111/j.1469-7580.2008.00858.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00858.x)
116. Carman JB, Cowan WM, Powel TPS. Cortical connexions of the thalamic reticular nucleus. *J. Anat.* 1964; 98 (4):587-598.
117. Jones EG. Some aspects of the organization of the thalamic reticular complex. *J Comp Neurol.* 1975, 162(3):285-308.
118. Crabtree JW. Functional Diversity of Thalamic Reticular Subnetworks. *Front Syst Neurosci.* 2018; 12: 41. doi: [10.3389/fnsys.2018.00041](https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00041)
119. Guillery RW, Harting JK. Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century. *J Comp Neurol.* 2003, 463(4):360-71. DOI: [10.1002/cne.10738](https://doi.org/10.1002/cne.10738)
120. El Boukhari H, Ouhaz Z, Ba-M'hamed S, Bennis M. Early lesion of the reticular thalamic nucleus disrupts the structure and function of the mediodorsal thalamus and prefrontal cortex. *Dev Neurobiol.* 2020. doi:[10.1002/DNEU.22733](https://doi.org/10.1002/DNEU.22733).
121. Steriade M. Spindling, Incremental Thalamocortical Responses, and Spike-Wave Epilepsy. In: Avoli M., Gloor P.,

- Kostopoulos G., Naquet R. (eds) Generalized Epilepsy. Birkhäuser Boston. 1990.
122. Steriade M. Sleep, epilepsy, and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005; 28(6):317-24. doi:10.1016/j.tins.2005.03.007
  123. Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res.* 1998;7 (S1):30-5.
  124. Steriade M, Timofeev I. Corticothalamic operations through prevalent inhibition of thalamocortical neurons. *Thalamus & Related Systems 1.* 2001: 225–236.
  125. Kelemen A, Barsi P, Gyorsok Z, Sarac J, et al. Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spikewave paroxysms--report of three cases. *Seizure.* 2006; 15(6):4548. doi:10.1016/j.seizure.2006.05.006
  126. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, et al. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th Ed. 2012, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
  127. Langlois M, Polack PO, Bernard H, David O, et al. Involvement of the Thalamic Parafascicular Nucleus in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci.* 2010; 30(49):16523–535. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1109-10.2010
  128. Li YH, Li JJ, Lu QC, Gong HQ, Liang PJ, et al. Involvement of Thalamus in Initiation of Epileptic Seizures Induced by Pilocarpine in Mice. *Neural Plast.* 2014; 2014: 675128. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/675128>
  129. Lee HJ, Seo SA, Park KM. Quantification of thalamic nuclei in patients diagnosed with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroradiology.* 2020; 62(2):185-195. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02299-6>
  130. Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim JH, Kang KM, et al. Region specific plasticity in the epileptic rat brain: A hippocampal and extrahippocampal analysis. *Epilepsia.* 2009; 50(3):537–549. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01718.x
  131. Song C, Xu W, Zhang X, Wang S, Zhu G, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the long-term abnormal structural changes of newborn neurons in the intraventricular kainic acid model of epilepsy. *Mol Neurobiol.* 2016; 53:1518–1532. DOI: 10.1007/s12035-015-9102-9
  132. Zhou Z, Liu T, Sun X, Mu X, Zhu G, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 reverses the neurogenesis promoted by enriched environment and suppresses long-term seizure activity in adult rats of temporal lobe epilepsy. *Behav Brain Res.* 2017; 322: 83–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.014>
  133. Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2012, 78(2):129-36. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823ef0d0
  134. Sanabria ERG, da Silva AV, Spreafico R, et al. Damage, Reorganization, and Abnormal Neocortical Hyperexcitability in the Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia.* 2002, 43(S5):96–106.
  135. Bartolomei F, Cosandier-Rimele D, McGonigal A, Aubert S, Régis J, Gavaret M, et al. From mesial temporal lobe to temporoparietal seizures: a quantified study of temporal lobe seizure networks. *Epilepsia.* 2010; 51(10):2147-58. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02690.x
  136. Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci.* 2010; 25(4):154 doi: 10.3389/fnsys.2010.00154
  137. Sloviter RS. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol.* 2005, 328(2):143-53. doi:10.1016/j.crv.2004.10.010
  138. Biagini G, Baldelli E, Longo D, Contri M, et al. Proepileptic Influence of a Focal Vascular Lesion Affecting Entorhinal Cortex-CA3 Connections After Status Epilepticus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67 (7):687-1.
  139. López-Hernández E, Gallegos-Santiago M, Solís H. Lesiones macroscópicas Artículo original observadas en núcleos talámicos después de Status Epilepticus por Pilocarpina *Arch Neurocién* 2018; 23 (1):16-22.

140. Fabene PF, Merigo F, Galiè M, Benati D, Bernardi P, et al. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats involves ischemic and excitotoxic mechanisms. PLoS One. 2007; 2(10): e1105. doi:10.1371/journal.pone.0001105
141. Choy M, Wells JA, Thomas DL, Gadian DG, Scott RC, Lythgoe MF. Cerebral blood flow changes during pilocarpine-induced status epilepticus activity in the rat hippocampus. Exp Neurol. 2010; 225(1):196-201. doi:10.1016/j.expneurol.2010.06.015
142. Jeon SB, Parikh G, Choi HA, Lee K, Lee JH, et al. Acute cerebral microbleeds in refractory status epilepticus. Epilepsia. 2013; 54(5): e66-8. doi: 10.1111/epi.12113
143. Kan AA, de Jager W, de Wit, M, Heijnen C, et al. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. J Neuroinflammation. 2012; 9: 207.
144. Strauss KI, Elisevich KV. Brain region and epilepsy associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy. J Neuroinflammation. 2016; 13: 270. DOI: 10.1186/s12974-016-0727-z
145. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, van Royen-Kerkhof A, de Jager W, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016; 63:177-90. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.007
146. Leal B, Chaves J, Carvalho C, Rangel R, et al. Brain expression of inflammatory mediators in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. J Neuroimmunol. 2017; 313, 82-88. http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.014
147. Lee VLL, Shaikh MF. Inflammation: Cause or Consequence of Epilepsy? Epilepsy - Advances in Diagnosis and Therapy. IntechOpen. 2019:1-14.

---

### Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias