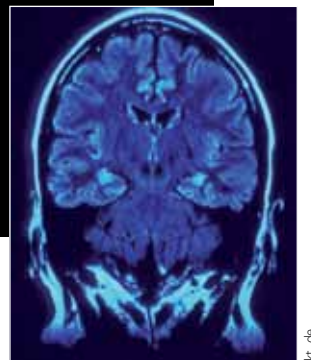


# Epilepsia del lóbulo temporal y las neuronas hipocampales de las áreas CA1 y CA3

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



## Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal es la forma más común de epilepsia que padece el ser humano. El sustrato fisiopatológico que la caracteriza es la esclerosis del hipocampo, que se distingue por pérdida neuronal, gliosis y disminución del volumen del hipocampo y áreas vecinas como la amígdala, el giro parahipocámpico y la corteza entorrinal. Lo anterior ocasiona atrofia y esclerosis del hilus del giro dentado y de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Además se establece cierta reorganización de las vías neuronales que favorecen la neoespinogénesis, la morfogénesis, la neosinaptogénesis y la neurogénesis, con desarrollo aberrante de células y fibras, que contribuyen a la formación de un foco cuyo componente neuronal muestra un significativo aumento en la excitabilidad.

El interés por entender el proceso de la epileptogénesis ha motivado al diseño de modelos de este tipo de epilepsia en animales de experimentación. La epileptogénesis evoluciona en el tiempo y muestra que la reorganización dinámica de las vías neuronales establece una red neuronal con cam-

bios funcionales y anatómicos muy significativos. En este trabajo se realiza una revisión de la información obtenida por estudios electrofisiológicos que combinan el marcaje celular mediante el registro intra o extracelular en el hipocampo y en particular de las áreas CA1 y CA3 involucradas estrechamente con la epileptogénesis.

**Palabras clave:** epilepsia del lóbulo temporal, registro intracelular, marcaje celular, áreas CA1 y CA3 del hipocampo, hiperexcitabilidad.

## Temporal lobe epilepsy and hippocampal neurons from areas CA1 and CA3

### Abstract

Temporal Lobe Epilepsy is the most common form of human epilepsy. Hippocampal sclerosis, neuronal loss, gliosis and hippocampal volume reduction are the representative changes of this pathology. Also some other near areas like amygdala, gyrus parahippocampal and entorhinal cortex are affected. Furthermore the neural circuits undergo activity-dependent reorganization during epileptogenesis. This brain circuits remodeling include neuronal loss (acute and delayed), neurogenesis, gliosis, plasticity (axonal and dendritic), inflammation and molecular reorganization. Two significant changes are evident, aberrant sprouting of granule cell axons in the dentate gyrus and hilar ectopic granular cells. Because temporal lobe epilepsy commonly develops after brain

<sup>a</sup>Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.  
Correo electrónico: hugosol@servidor.unam.mx  
Recibido: 20-05-2011. Aceptado: 27-03-2012.

injury, most experimental animal models involve use of this factor. The pilocarpine-induced status epilepticus rat model may be the most widely used model of temporal lobe epilepsy. In the present work, we review the experimental support for seizure-induced plasticity in neural circuits, and then turn to evidence that seizure-induced plasticity occurs in human temporal-lobe.

**Key words:** temporal lobe epilepsy, intracellular recording, labeled neurons, CA1 and CA3 hippocampal areas, hyperexcitability.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es la enfermedad más común de las afecciones cerebrales graves. Es un problema global que afecta a personas de todas las edades, razas y clases sociales. Tiene fuertes consecuencias biológicas, psicológicas y económicas no sólo para el paciente y su familia, sino también para la sociedad en general. La discriminación y el estigma afectan por igual a todos los que la padecen<sup>1,2</sup>. Se estima que 50 millones de personas tienen epilepsia, de las cuales cerca de 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe. Los informes reportan que de las personas quienes sufren epilepsia, por lo menos entre el 60 y 80% no son diagnosticadas o no reciben tratamiento pese a ser altamente efectivo, aunque a veces muy agresivo por los efectos secundarios<sup>2-4</sup>. En México se ha estimado una prevalencia de 10.8 a 20 por cada 100,000 habitantes<sup>5</sup>. El término epilepsia no se refiere a una enfermedad específica sino a un conjunto heterogéneo de trastornos neurológicos que representa una reacción anormal del encéfalo a ciertos tipos de agresión.

En América Latina y el Caribe los más afectados son los niños y los adultos jóvenes, posiblemente debido a las deficiencias en la atención perinatal, al acceso a los servicios de salud y a los medicamentos de un porcentaje importante de la población, así como a una mayor incidencia de desnutrición, traumas craneanos, enfermedades infecciosas y parasitarias del sistema nervioso central (SNC)<sup>4</sup>.

La manifestación clínica de la epilepsia son las crisis convulsivas. Entre el 60 y 70% de las epilepsias focales complejas refractarias al tratamiento corresponden a epilepsia del lóbulo temporal (ELT), por

lo que se considera una de las formas más comunes de epilepsia en el humano<sup>6-9</sup>. La anormalidad anatómica que caracteriza a la ELT es la esclerosis del hipocampo (EH) o esclerosis mesial temporal (EMT), por lo que se considera que el hipocampo juega un papel importante en la epileptogénesis o mecanismo que desencadena las crisis.

El interés por entender este complejo proceso en el que se han descritos cambios anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y moleculares que progresan con el transcurso del tiempo y llegan a provocar las crisis espontáneas recurrentes ha motivado a diseñar varios modelos experimentales de epilepsia que nos permitan entender como suceden las diversas alteraciones antes, durante y después de que ocurra la hiperexcitabilidad neuronal y la consecuente crisis convulsiva espontánea<sup>10,11</sup>. Uno de estos modelos se desarrolla en ratas a las que se les provoca la ELT con la administración de un agonista del receptor muscarínico-1, la pilocarpina<sup>12,13</sup>. La ventaja de este modelo es que reproduce con exactitud las características fisiopatológicas que se observan en el humano con ELT<sup>14</sup>.

En este trabajo de revisión se analiza la información obtenida en estudios electrofisiológicos, registros intra o extracelulares, y el marcaje con trazadores biológicos como la biocitina. Hacemos un análisis de la actividad eléctrica neuronal y de los cambios morfológicos que presentan las células de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo por la administración de pilocarpina a animales de experimentación y que desarrollan ELT.

## EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

### Generalidades

La anormalidad anatómica que caracteriza a la ELT es la esclerosis del hipocampo (EH) o esclerosis mesial temporal (EMT). La primera descripción de esta alteración se le atribuye a Bouchet y Cazauviel, quienes en 1925 observaron en estudios post mortem modificaciones escleróticas en el hipocampo de epilépticos y en el de personas psiquiátricas no epilépticas, y les llamaron esclerosis del cuerno de Ammon (ECA). En 1880 Sommer describió los cambios más evidentes de la ECA en el campo CA1, a esa área se le identificó como vulnerable y se le



Dubois

La anormalidad anatómica que caracteriza a la ELT es la esclerosis del hipocampo (EH) o esclerosis mesial temporal (EMT). La primera descripción de esta alteración se le atribuye a Bouchet y Cazauvieilh, quienes en 1925 observaron en estudios post mórtem modificaciones escleróticas en el hipocampo de epilépticos y en el de personas psiquiátricas no epilépticas, y les llamaron esclerosis del cuerno de Ammon (ECA). En 1880 Sommer describió los cambios más evidentes de la ECA en el campo CA1, a esa área se le identificó como vulnerable y se le llamó sector de Sommer. En 1899 Bratz observó estos hallazgos, pero menos graves, en los campos CA3 y CA4 y a estas áreas se les identificó como sector de Bratz.

llamó sector de Sommer, ya que la pérdida neuronal está siempre presente y es casi total. Más tarde en 1899 Bratz observó estos hallazgos, pero menos graves, en los campos CA3 y CA4 y a estas áreas se les identificó como sector de Bratz<sup>15,16</sup>.

En la EMT la pérdida neuronal (30% o más) frecuentemente es reemplazada por células gliales que forman gliosis y disminuyen el volumen del hipocampo y de otras estructuras vecinas (amígdala, giro parahipocámpico y corteza entorrinal, principalmente), lo que ocasiona atrofia y esclerosis principalmente del hilus del giro dentado (GD) y de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Además se establece cierta reorganización de las vías neuronales y la formación de un foco epileptógeno<sup>17,18</sup>.

El hipocampo con actividad convulsiva es una región encefálica alterada disfuncional. Los cambios en la morfología, electrofisiología, bioquímica, neurotransmisores y regulación de genes que ocurren en las células que sobreviven, son los que contribuyen a la generación de las crisis en la ELT y coadyuvan a la epileptogénesis<sup>19-21</sup>. Si la EH es la causa o la consecuencia de las crisis ha sido asunto de controversia

por más de 100 años. Las evidencias que existen de la reorganización neuronal continua con crisis recurrentes y las observaciones clínicas que muestran la resistencia al tratamiento médico en los casos de ELT, también sugieren un proceso activo, por lo que sólo podemos decir que la EH es tanto la causa como el efecto de las crisis<sup>7,17,21,23,24</sup>.

### Modelo experimental de ELT con pilocarpina

Los modelos experimentales de epilepsia juegan un papel muy importante en el avance del entendimiento del proceso epileptogénico y con esto contribuyen al desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos con objetivos terapéuticos más específicos<sup>10,11,24</sup>.

En el modelo de ELT provocado por la inyección de una sola dosis de pilocarpina (300-380 mg/kg), se induce una *fase aguda* de estado epiléptico (EE) caracterizado por crisis tónico-clónicas de origen límbico que requiere la interrupción farmacológica con diazepam para disminuir la mortalidad. Superada la fase aguda, los animales desarrollan un período libre de crisis denominada *fase latente*, que es seguida de la aparición brusca de crisis recurrentes.

tes espontáneas o *fase crónica*, semanas más tarde. En este modelo la estructura encefálica más estudiada es el hipocampo y juega un papel importante en la epileptogénesis<sup>12,13</sup>. Se ha observado que conforme evoluciona el proceso, una vez superado el EE, se establece una reorganización dinámica de las vías glutamatérgicas, gabaérgicas y de otros neuromoduladores que favorecen la neoespinogénesis, morfogénesis, neosinaptogénesis y neurogénesis, con desarrollo aberrante de los axones de las células granulares (CG) o fibras musgosas del giro dentado (GD)<sup>25,26</sup>.

Estos hallazgos plantean la posibilidad de que las nuevas sinapsis que se establecen entre las fibras musgosas y las dendritas basales hilares de las CG ectópicas puedan contribuir a un circuito excitatorio recurrente de las CG y predisponen al animal a presentar crisis<sup>25,27</sup>. Las alteraciones mejor caracterizadas en la ELT, tanto en humanos como en modelos animales, son los cambios que presentan las CG del GD. Sin embargo las modificaciones en otros componentes de los circuitos hipocámpales están escasamente analizados y también forman parte importante de los cambios que sufre el hipocampo y otras estructuras encefálicas durante el proceso de la epileptogénesis.

### Aspectos morfológicos y fisiológicos de las neuronas de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo

Los estudios realizados por Golgi (1886), Cajal (1901) y Lorente de Nó (1934) son evidencia de que la morfología neuronal afecta la función. La organización tridimensional del árbol dendrítico de las neuronas es un aspecto determinante para la capacidad en el procesamiento de la información. El tamaño y la forma del plexo dendrítico determinan claramente el tipo y número de aferencias que recibe una neurona en particular. Y todo esto repercute en la plasticidad neuronal o habilidad para modificar la estructura y la función.

Las neuronas piramidales del hipocampo se caracterizan por tener soma pequeño y 2 sistemas segregados de dendritas<sup>31</sup>. Desde los trabajos realizados por Ramón y Cajal (1901) es sabido que las neuronas piramidales de la región CA2/CA3 del hipocampo son más largas que las piramidales de

CA1. Que las células largas piramidales también se distinguen por la presencia de prominencias que parecen espinas en su dendrita proximal, principalmente en las células piramidales de CA3, que son las que hacen contacto con los axones de las CG del GD.

En los estudios realizados para valorar la morfología neuronal del hipocampo se reporta que los cuerpos celulares de las áreas CA2 y CA3 fueron aproximadamente del mismo tamaño y su área de superficie fue de 2 a 3 veces más que la de las células de CA1. Las células piramidales del hipocampo muestran arboles dendríticos apicales y basales prominentes. A las células de CA2 y CA3 se les observaron de 1 a 3 dendritas apicales primarias que se originaron del soma, y que frecuentemente se bifurcaron en 4 o más dendritas apicales secundarias gruesas que a su vez se ramificaron en varias dendritas secundarias más delgadas y tuvieron de 2 a 7 dendritas basales primarias. Mientras que las células de CA1 normalmente tuvieron 1 o 2 dendritas apicales primarias que no se dividieron más allá del estrato lacunoso molecular y mostraron de 1 a 5 dendritas basales primarias. Se observó que la distribución de las dendritas en el estrato radiado fue muy similar en los diferentes tipos celulares de CA1, CA2 y CA3, pero la organización de sus dendritas secundarias fue diferente. Las ramas secundarias de las células de CA3 y CA2 estuvieron confinadas a la profundidad del estrato radiado y frecuentemente dejaron su dendrita secundaria en ángulo oblicuo, esto es, casi perpendicular a la dendrita primaria apical, y muy escasas dendritas secundarias se quedaron muy en la superficie del estrato radiado. Las ramas laterales de las dendritas de las células de CA1 se proyectaron por completo en todo el estrato radiado. En la profundidad de este estrato, las ramas laterales estuvieron oblicuas, orientadas hacia CA3. Pero en la superficie del estrato radiado las ramas laterales estuvieron en un ángulo más agudo o radial y partieron de las dendritas secundarias.

Las dendritas distales localizadas en el estrato lacunoso molecular también estuvieron organizadas de manera diferente en las células de CA3 y CA2 con respecto a las de CA1. La dendrita apical

distal de las células de CA3 y CA2 estuvo orientada verticalmente y su anchura usualmente no excedió la de las dendritas en el estrato radiado o estrato oriens. Sin embargo, la dendrita distal de las células de CA1 se proyectó transversalmente, a cierta distancia por debajo de la fisura del hipocampo.

El plexo dendrítico de las células piramidales de CA1 en el estrato lacunoso molecular, con frecuencia fue sustancialmente más ancho que en el estrato radiado o en el estrato oriens. Respecto a las espinas dendríticas también notaron diferencias, sobre todo en los espacios que hay entre ellas a lo largo de todo el árbol dendrítico. Las dendritas primarias tuvieron más pocas espinas típicas con respecto a las dendritas secundarias en las que hubo orden superior y ramas dendríticas delgadas. La porción proximal de la dendrita apical de las células de CA3, que se proyectaron a través del estrato lucido, en donde las especializadas fibras musgosas con sus espinas excrecentes estuvieron presentes, tuvieron poca o casi ninguna espina clásica. Las espinas localizadas en las ramas dendríticas del estrato oriens y el estrato radiado se observaron muy similares en tamaño, forma y espacio. Y al parecer, en el estrato lacunoso-molecular las espinas tuvieron mayor espacio a lo largo de la dendrita<sup>32-37</sup>.

Desde el punto de vista electrofisiológico también es sabido que las neuronas tienen características muy particulares que las distinguen muy bien a unas de otras. Desde los estudios de Galvani (1780), quien descubrió que el funcionamiento del sistema nervioso está intrínsecamente relacionado con la actividad eléctrica, hasta nuestros días, en donde las herramientas de la electrofisiología moderna permiten estudiar las propiedades del canal único (iónico) y otros muchos fenómenos complejos. La electrofisiología ha interactuado en todos los niveles para tener mejor entendimiento del funcionamiento del sistema nervioso, desde los aspectos básicos moleculares hasta abordajes más integrativos, como el comportamiento<sup>39</sup>.

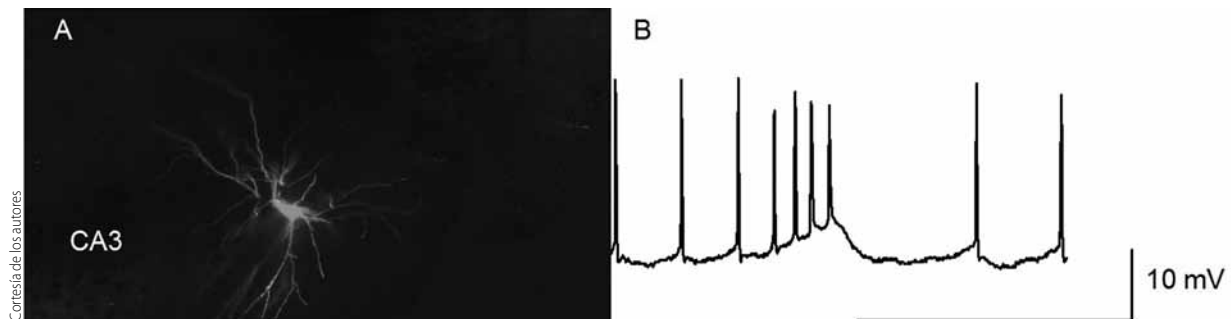
Las evidencias anatómicas observadas en la ELT han sido reforzadas con una gran variedad de estudios electrofisiológicos en los que se demuestra que la actividad cortical de alta frecuencia, 250-600 Hz (ondulaciones rápidas o fast ripple), es un aspecto

crucial en la epileptogénesis y la generación de la crisis. En animales a los que se les ha aplicado ácido kaínico y se les ha registrado la actividad electroencefalográfica en libre movimiento, o los potenciales de campo se ha observado que al comienzo de la crisis epiléptica hay aumento en la actividad de alta frecuencia<sup>40-42</sup>. También se ha valorado la excitabilidad del GD, con el uso de la técnica de pulsos pares. Se ha observado que el potencial provocado en respuesta al estímulo de la vía perforante (VP), disminuye antes y después del comienzo de la crisis, y con el segundo pulso hay incremento paralelo en la excitabilidad<sup>43</sup>.

En estudios realizados en nuestro laboratorio en los que se ha valorado la participación de la inhibición recurrente mediante la cuantificación del índice de máxima inhibición, utilizando la técnica de pulsos pares, en diferentes modelos de alteraciones de la excitabilidad neuronal como son, el *kindling*, la aplicación de sustancias químicas convulsionantes<sup>24</sup> y la isquemia cerebral focal transitoria<sup>44</sup>, hemos observado también que el aumento en la excitabilidad neuronal obedece a un mecanismo de desinhibición que probablemente se debe a lesión de interneuronas gabaérgicas<sup>45</sup>.

Con el registro intracelular (RI) se estudian las variaciones en el voltaje o la corriente que se generan por el intercambio iónico a través de la membrana celular. Se utiliza un microelectrodo con punta muy fina ( $< 1\mu$ ) que se inserta en el interior de la célula, y a través del cual se pueden valorar las propiedades intrínsecas de la membrana neuronal, esto es, el potencial de membrana, la frecuencia de disparo, la duración y amplitud de la espiga y la resistencia de la membrana, entre otras.

Desde los estudios realizados por Eccles (1948), Hunt y Kuffler (1950), Katz (1951) y Hodgkin y Huxley (1963), el RI ha sido una de las técnicas más importantes para el estudio de la electrofisiología celular y hasta nuestros días resulta muy útil para conocer mejor las propiedades eléctricas de las neuronas, tanto en el animal íntegro como en rebanadas de cerebro. Si se combina con la inyección de colorantes como la biocitina nos permite caracterizar, desde el punto de vista electrofisiológico y morfológico, a la neurona registrada y con esto



**Figura 1.** Valoración de la actividad eléctrica y la morfología de las neuronas registradas en el hipocampo de rebanadas de cerebro de ratas

**a)** Actividad eléctrica de una neurona localizada en el estrato piramidal del área CA1 del hipocampo de rata. Se obtuvo a través del registro intracelular in vivo, con el animal anestesiado. La actividad neuronal se valoró mediante la aplicación de pulsos de corriente de diferente intensidad, con el potencial de membrana fijado en  $-65$  mV. Se muestra un pulso de  $0.2$  nA que provocó la respuesta de 2 potenciales y que reflejan la responsividad de la célula. **b)** Morfología de la célula registrada. El marcaje se obtuvo mediante la liberación iontoforética de biocitina, usando un tren de pulsos de corriente de  $0.5$  nA,  $20$  milisegundos de duración y frecuencia de  $10$  Hz., durante  $10$  min. Es probable que la aplicación de los pulsos de corriente positiva para liberar la biocitina haya marcado 2 células, pero también se pone en evidencia la posible existencia de uniones estrechas en las células piramidales hipocámpales que permiten la difusión de la biocitina entre ellas. Datos obtenidos en nuestro laboratorio y aún no publicados.

contribuir al conocimiento de los diferentes tipos neuronales en condiciones normales y patológicas.

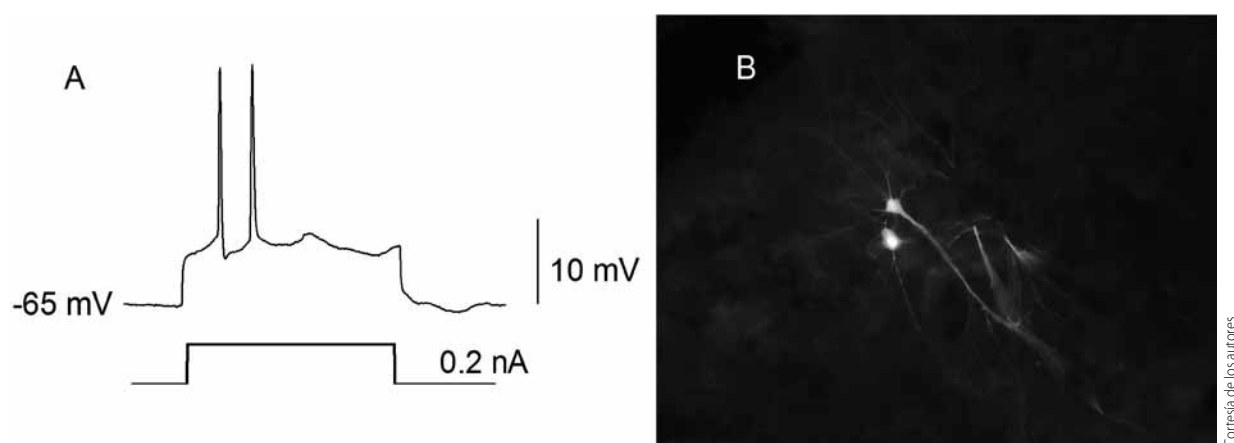
Mediante las diversas modalidades electrofisiológicas en las que se fija el voltaje o la corriente se hace un análisis cuantitativo minucioso de las diferentes propiedades intrínsecas de la membrana celular, que permite entender e interpretar el comportamiento de las neuronas. De manera global y muy simple, podemos decir que todas las aferencias que recibe una célula contribuyen directamente en los potenciales dendríticos y que las eferencias provenientes de múltiples ramificaciones neuronales se suman en el axón.

Por los estudios llevados a cabo en los que se realizó el RI y el marcaje celular, para valorar la actividad eléctrica y la morfología de las neuronas registradas en el hipocampo de rebanadas de cerebro de ratas o guinea pig, se sabe que el patrón de disparo característico de las células de CA1 relacionado con varias conductancias entre las que destacan la corriente M ( $I_M$ ) y la corriente h ( $I_h$ ) que son moduladas de forma importante por entradas gabaérgicas dendríticas y somáticas, consiste en un patrón de espigas rápidas, con varios patrones de disparo de potenciales en los que destaca el patrón de adaptación que

muestra la célula (**figura 1**). Se sabe también que existen diferencias entre las propiedades intrínsecas de la membrana de las diferentes partes (soma y dendritas) de las células piramidales de CA1, y las interneuronas del estrato lacunoso molecular, así como en la morfología de estos tipos de neuronas, como se describió anteriormente.

Wong et al (1979) plantearon la posibilidad de que las dendritas del hipocampo tienen la capacidad de generar espigas mediadas tanto por  $\text{Na}^+$  como por  $\text{Ca}^{2+}$ . Y que las espigas mediadas por  $\text{Na}^+$  pueden reflejarse en el soma como un prepotencial rápido que puede provocar espigas y afectar la parte distal de la célula. Mientras que la generación intrínseca de ráfagas de potenciales de las dendritas, están estrechamente relacionadas con la presencia de espigas de  $\text{Ca}^{2+}$  de alto umbral, que provocan despolarizaciones de gran amplitud. Se sabe que la membrana del soma, en parte está eléctricamente aislada de los eventos rápidos de las dendritas, porque tiene mayor constante de tiempo. Estos y otros estudios sugieren que el significado funcional de los cambios morfológicos que se han observado en los diferentes tipos de neuronas del hipocampo todavía no está claro.





**Figura 2.** Respuesta de las neuronas piramidales de CA1 de los animales tratados con pilocarpina y AK

**a)** Morfología de una neurona de la región CA3 del hipocampo de una rata a la cual se le provocó estado epiléptico (EE) por la aplicación de pilocarpina y que se controló por la administración de benzodiacepina. El marcaje de la célula se realizó por la inyección iontoforética de biocitina, usando un tren de pulsos de corriente de 0.5 nA, 20 milisegundos de duración y frecuencia de 10 Hz., durante 10 min. **b)** Registro intracelular de la actividad espontánea de la neurona marcada, el cual muestra el patrón de disparo que frecuentemente se observa en los animales que han presentado EE. Este patrón se caracterizó por aumento en la frecuencia de disparo y la aparición de descargas –trenes de potenciales de acción– con aspecto paroxístico similar a las despolarizaciones paroxísticas (DP). El registro y marcaje intracelular se obtuvieron con la preparación in vivo, y cuando el animal mostraba por lo menos 2 crisis convulsivas al día. En promedio 5 semanas después del EE (datos obtenidos en nuestro laboratorio aún no publicados).

Las bases iónicas del potencial de membrana así como las conductancias que se generan son diferentes en cada parte de la neurona. Es decir, en el intento por describir las funciones integrales de estas neuronas debemos tener presente la variedad de conductancias que son activadas distintamente en el soma y las dendritas debido a los cambios en el potencial de membrana. La inhibición somática y dendrítica de las células piramidales se deduce por la actividad de las interneuronas del estrato piramidal y de los demás estratos y zonas del hipocampo, y es importante tener en cuenta que, por ejemplo, una sola interneurona del tipo célula en canasta hace contacto con más de 1,500 neuronas piramidales y con otras 60 interneuronas positivas a parvalbúmina, entre otras<sup>32,33,35,37,50-54</sup>.

### Aspectos morfológicos y fisiológicos de las neuronas de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo con ELT

En las investigaciones realizadas en las que se han estudiado las alteraciones presentes en las rebanadas del cerebro de ratas epilépticas por pilocarpina

o ácido kaínico (AK), se reporta que las ramas principales del axón de las células piramidales de CA1 de las ratas control tuvieron colaterales axonales escasas, cortas y delgadas en el estrato oriens, en donde se ubica la mayoría de neuronas gabaérgicas, y no llegaron al estrato radiado, mientras que en las ratas con crisis espontáneas observaron que un gran número de colaterales delgadas se originaron del axón y se extendieron a través de las dendritas basales. Las ramas del axón principal se proyectaron por el estrato oriens y el alveus y mostraron numerosas colaterales en el estrato oriens, frecuentemente invadieron al estrato piramidal y al radiado de la región CA1.

También se observó que las neuronas piramidales de CA1 de los animales tratados con pilocarpina y AK presentaban pequeñas varicosidades a lo largo de toda la rama axonal incluyendo a las colaterales en el estrato radiado. Parece que estas varicosidades establecen contacto sináptico con el soma y los procesos dendríticos de las neuronas piramidales. Mediante el registro electrofisiológico de las neuronas de CA1, al estimular el estrato radiado, se ge-

neran descargas epileptiformes en las dendritas y el soma de la mayor parte de las neuronas piramidales de los animales epilépticos, así como descargas paroxísticas espontáneas (**figura 2**). Mientras que en los animales control, a pesar de aplicar estímulos supraumbrales, sólo se provoca un solo potencial de acción en el soma y la dendrita apical<sup>36,55-59</sup>.

En resumen, todas estas nuevas conexiones morfológicas que se observan en los animales epilépticos pueden ser funcionales y muy posiblemente participan en la propagación de la actividad paroxística. Se ha planteado la presencia de un sistema inhibitorio anatómico y funcionalmente segregado que regula la actividad de las células principales del hipocampo, constituido por las dendritas, que a través de interneuronas, reciben una distribución espacial de contactos inhibitorios fundamentalmente importante para el procesamiento de la información excitatoria. En contraste con el área perisomática que puede ser vista como una unidad compacta integrada donde la distribución espacial de las sinapsis es menos importante, y al parecer tiene el control inhibitorio distante de la célula. De tal modo que la alteración, resultado de la degeneración de las interneuronas, en las propiedades inhibitorias en las dendritas y en el área perisomática, puede tener consecuencias drásticas en las propiedades integrativas de las células principales del hipocampo y ser las responsables de la hiperexcitabilidad que presentan los animales epilépticos<sup>58,60-63</sup>.

## CONCLUSIÓN

El avance en el conocimiento de la epilepsia que se tiene hasta nuestros días ha sido realmente impactante, en relación con la primera descripción que se hizo 400 AC. En la Grecia antigua y en los tiempos bíblicos se pensó que las crisis convulsivas eran causadas por la posesión de los demonios y los epilépticos fueron tratados con magia y exorcismos. Desafortunadamente esta ideología persistió por varios cientos de años y causó retraso en el tratamiento de los enfermos y en el avance científico. En 1857 Sir Charles Locock de la Royal Medical and Chirurgical Society descubrió las propiedades anticonvulsivas del bromuro de potasio, y para 1912 se utilizó el fenobarbital<sup>65,66</sup>. El interés por enten-

der mejor el funcionamiento del sistema nervioso central y el complejo proceso de la epileptogénesis está en progreso continuo desde diferentes puntos de vista. Y aunque la patogénesis de la ELT todavía tiene muchas preguntas sin resolver, los modelos de EE son muy útiles para aclarar las dudas que se tienen acerca de la EH, del período latente y del estado crónico de la epilepsia, así como para entender los diferentes mecanismos que se presentan en cada una de estas etapas, y diseñar y probar drogas anticonvulsivas mejor orientadas a la posible causa que desencadena las crisis, o incluso resección de áreas encefálicas específicas o trasplantes de ciertos tipos neuronales que son y pueden ser estrategias terapéuticas para quienes padecen epilepsia. Con los estudios electrofisiológicos es posible combinar diferentes estrategias (morfológicas, farmacológicas, bioquímicas y moleculares, entre otras) que nos permiten avanzar de manera dinámica e integral en la resolución del proceso convulsivo.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra. Limei Zhang su apoyo en la realización de este trabajo, al permitirnos utilizar su equipo para llevar a cabo la inmunofluorescencia. A Felipe Estrada, médico y estudiante de doctorado por todo su apoyo, asesoría y orientación en la realización de las técnicas de inmunohistoquímica. A Vito Hernández, también médico y estudiante de doctorado, por sus valiosos comentarios en la realización de las técnicas inmunohistoquímicas. Y al Ing. Ascensión Ortiz Espinosa por toda su colaboración en el diseño, construcción y mantenimiento del equipo utilizado. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International League against Epilepsy (ILAE)/ International Bureau for Epilepsy (IBE)/ World Health Organization (WHO) Global Campaign Against Epilepsy out of the shadows. Annual Report 2001.
2. Organización Panamericana de la Salud, Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), Buró Internacional para la Epilepsia (IBE). INFORME SOBRE LA EPILEPSIA EN LATINOAMERICA. Panamá. 2008.
3. López E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilepticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la



- práctica clínica. *Rev Fac Med UNAM*. 2005;48(5):201-9.
4. Carpio A, Lisanti N, Calle H, Borrero I, Toral AM, Vasquez I. Validación de un cuestionario para el diagnóstico de la epilepsia en servicios de atención primaria. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;2006;19(3):157-62.
5. Medina HMT, Chaves SF, Chinchilla CN, Gracia GF. *Las Epilepsias en Centroamérica*. Tegucigalpa, Honduras. 2001.
6. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;26:141-50.
7. Engel J Jr. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *NEUROSCIENTIST*. 2001; 7(4):340-352.
8. Rabadán AT, Zanniello G, Baccanelli M, Rosler RJ, Ogresta F, Pietrani M, et al. Cirugía de la Epilepsia Mesial Temporal. *Rev Neurológica Argentina*. 2002;27:45-54.
9. Pereno GL. Fisiopatología de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Revisión del Proceso de Muerte Neuronal a la Neuroplasticidad. *Rev Argentina de Ciencias del Comportamiento*. 2010;2(1):46-57.
10. Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA, Dichter MA, Jacobs MP, Loscher W, Lowenstein DH, Moshe SL, Noebels JL, Davis M. *Epilepsia*. 2002; 43(11):1410-20.
11. Solís OH, Arauz CJ. Modelos experimentales de epilepsia. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. Eds. *Epilepsia Un enfoque multidisciplinario*. México: Trillas. 1986: 74-97.
12. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res*. 1983; 9(3):315-35.
13. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2008;172(2):143-57.
14. Jeong KH, Lee KE, Kim SY, Cho KO. Upregulation of Krüppel-like factor 6 in the mouse hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus. *Neuroscience*. 2011. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.02.046.
15. Sano K. 1 Hippocampus and Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 1997; 38(Suppl. 6):4
16. Lado FA, Laureta E, Moshé SL. Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain. *Epileptic Disord*. 2002;4(2):83-97.
17. Campanille V, Moschini J. Epilepsia del Lóbulo Temporal con Esclerosis Mesial Temporal. *Rev. Neurológica Argentina*. 2004; 29:30-41.
18. Valdivieso COF, Mota GV, Velasco MAL, Figueroa PE, Criales CJL. Esclerosis temporal mesial. *Gac Méd Méx*. 2005; 141(6):541-2.
19. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002; 1(3):173-81.
20. Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res*. 2004; 60(2-3):161-71.
21. Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol*. 2009;19(4):565-72.
22. Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Garcia P, Weiner MW. Subfield atrophy pattern in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis detected by high-resolution MRI at 4 Tesla: preliminary results. *Epilepsia*. 2009; 50(6):1474-83.
23. Murphy BL, Pun RY, Yin H, Faulkner CR, Loepke AW, Danzer SC. Heterogeneous integration of adult-generated granule cells into the epileptic brain. *J Neurosci*. 2011;31(1):105-17.
24. Solís H, Bravo J, Galindo-Morales JA, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología. 1997: 66-84
25. Pierce JP, McCloskey DP, Scharfman HE. Morphometry of hilar ectopic granule cells in the rat. *J Comp Neurol*. 2011; 519(6):1196-218.
26. Sbai O, Khrestchatisky M, Esclapez M, Ferhat L. Drebrin A expression is altered after pilocarpine-induced seizures: Time course of changes is consistent for a role in the integrity and stability of dendritic spines of hippocampal granule cells. *Hippocampus*. 2011 Jan 14. doi: 10.1002/hipo.20914.
27. Ribak CE, Tran PH, Spigelman I, Okazaki MM, Nadler JV. Status epilepticus-induced hilar basal dendrites on rodent granule cells contribute to recurrent excitatory circuitry. *J Comp Neurol*. 2000;428(2):240-53.
28. Bentivoglio M, Jones EG, Mazzarello P, Ribak CE, Shepherd GM, Swanson LW. Camillo Golgi and modern neuroscience. *Brain Res Rev*. 2011;66(1-2):1-4.
29. De Carlos JA, Borrell J. A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience. *Brain Res Rev*. 2007;55(1):8-16.
30. Fairén A. Cajal and Lorente de Nó on cortical interneurons: coincidences and progress. *Brain Res Rev*. 2007;55(2): 430-44.
31. Spencer WA, Kandel ER. Hippocampal neuron responses to selective activation of recurrent collaterals of hippocampofugal axons. *Experimental Neurology*. 1961;4(2):149-61
32. Lacaille JC, Schwartzkroin PA. Stratum lacunosum-molecular interneurons of hippocampal CA1 region. I. Intracellular response characteristics, synaptic responses, and morphology. *J Neurosci*. 1988;8(4):1400-10.
33. Lacaille JC, Schwartzkroin PA. Stratum lacunosum-molecular interneurons of hippocampal CA1 region. II. Intracellular and intradendritic recordings of local circuit synaptic interactions. *J Neurosci*. 1988;8(4):1411-24.
34. Ishizuka N, Cowan WM, Amaral DG. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *J Comp Neurol*. 1995;362(1):17-45.
35. Sik A, Penttonen M, Ylinen A, Buzsáki G. Hippocampal

- CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. *J Neurosci.* 1995;15(10):6651-65.
36. Perez Y, Morin F, Beaulieu C, Lacaille JC. Axonal sprouting of CA1 pyramidal cells in hyperexcitable hippocampal slices of kainate-treated rats. *Eur J Neurosci.* 1996;8(4):736-48.
  37. Scorza CA, Araujo BH, Leite LA, Torres LB, Otalora LF, Oliveira MS, et al. Morphological and electrophysiological properties of pyramidal-like neurons in the stratum oriens of Cornu ammonis 1 and Cornu ammonis 2 area of *Proechimys*. *Neuroscience.* 2011;177:252-68.
  38. Epónimos médicos Galvanismo, galvanización. <http://www.historiadelamedicina.org/Galvani.html>
  39. Scanziani M, Häusser M. Electrophysiology in the age of light. *Nature.* 2009; 461(7266):930-9.
  40. Buckmaster PS, Dudek FE. Neuron loss, granule cell axon reorganization, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainate-treated rats. *J Comp Neurol.* 1997; 385(3):385-404.
  41. Bragin A, Azizyan A, Almajano J, Wilson CL, Engel J Jr. Analysis of chronic seizure onsets after intrahippocampal kainic acid injection in freely moving rats. *Epilepsia.* 2005; 46(10):1592-8.
  42. Jiruska P, Finnerty GT, Powell AD, Lofti N, Cmejla R, Jefferys JG. Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2010; 133(Pt 5):1380-90.
  43. Sloviter RS. Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the "latent period" and other concepts. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 9:85-92.
  44. López E, Parra L, Bravo J, Téllez- Girón RJ, Solís H. Cambios en la excitabilidad neuronal y alteraciones en la densidad neuronal del hipocampo inducidos por isquemia focal. *Arch Neurocién Mex.* 1997;2(2):61-6.
  45. Solís H, López E, Parra L, Bravo J, Escobar A. Morphological and electrophysiological changes after cerebral ischemia in the rat hippocampus. *Experimental Neurology.* 1998;151(1):170-1.
  46. Eccles JC. Conduction and synaptic transmission in the nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1948;10:93-116.
  47. Hunt CC, Kuffler SW. Pharmacology of the neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1950;98(4:2):96-120.
  48. Fatt P, Katz B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J Physiol.* 1951; 115(3):320-70.
  49. Hodgking AL, Huxley AF. Movement of sodium and potassium ions during nervous activity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1952;17:43-52.
  50. Wong RK, Prince DA, Basbaum AI. Intradendritic recordings from hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(2):986-90.
  51. Schwartzkroin PA. Further characteristics of hippocampal CA1 cells in vitro. *Brain Res.* 1977;128(1):53-68.
  52. Benardo LS, Masukawa LM, Prince DA. Electrophysiology of isolated hippocampal pyramidal dendrites. *J Neurosci.* 1982;2(11):1614-22.
  53. Mason A. Electrophysiology and burst-firing of rat subicular pyramidal neurons in vitro: a comparison with area CA1. *Brain Res.* 1993;600(1):174-8.
  54. Csicsvari J, Hirase H, Czurkó A, Mamiya A, Buzsáki G. Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving Rat. *J Neurosci.* 1999; 19(1):274-87.
  55. Dudek FE, Spitz M. Hypothetical mechanisms for the cellular and neurophysiologic basis of secondary epileptogenesis: proposed role of synaptic reorganization. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14(2):90-101.
  56. Esclapez M, Hirsch JC, Khazipov R, Ben-Ari Y, Bernard C. Operative GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons in experimental epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(22):12151-6.
  57. Houser CR, Esclapez M. Vulnerability and plasticity of the GABA system in the pilocarpine model of spontaneous recurrent seizures. *Epilepsy Res.* 1996; 26(1):207-18.
  58. Esclapez M, Hirsch JC, Ben-Ari Y, Bernard C. Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol.* 1999; 408(4):449-60.
  59. Smith BN, Dudek FE. Short- and long-term changes in CA1 network excitability after kainate treatment in rats. *J Neurophysiol.* 2001;85(1):1-9.
  60. Lehmann TN, Gabriel S, Kovacs R, Eilers A, Kivi A, Schulze K, et al. Alterations of neuronal connectivity in area CA1 of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats. *Epilepsia.* 2000; 41 Suppl 6:S190-4.
  61. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchán-Pérez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, et al. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci.* 2001;4(1):52-62.
  62. Tang FR, Loke WK. Cyto-, axo- and dendro-architectonic changes of neurons in the limbic system in the mouse pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010; 89(1):43-51.
  63. McAuliffe JJ, Bronson SL, Hester MS, Murphy BL, Dahlquist-Topalá R, Richards DA, et al. Altered patterning of dentate granule cell mossy fiber inputs onto CA3 pyramidal cells in limbic epilepsy. *Hippocampus.* 2011; 21(1):93-107. doi: 10.1002/hipo.20726.
  64. Pearce JMS. Bromide, the first effective antiepileptic agent. Historical note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:412 doi:10.1136/jnnp.72.3.412.
  65. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005; 1(4): 329-343.
  66. Sebe JY, Baraban SC. The promise of an interneuron-based cell therapy for epilepsy. *Dev Neurobiol.* 2011;71(1):107-17. doi: 10.1002/dneu.20813.