ARTÍCULO DE REVISIÓN

Conceptos básicos de la epilepsia

Epilepsy: basic concepts

María Leonor López-Meraz[1],
Luisa Rocha[2], Marta Miquel[1,3], María Elena Hernández[1],
Rebeca Toledo Cárdenas[1], Genaro A. Coria-Ávila[1], Luis I. García[1],
César A. Pérez Estudillo[1], Gonzalo E. Aranda Abreu[1], Jorge Manzo[1].

Recibido: 29/06/2009 - Aceptado: 24/08/2009

RESUMEN

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central caracterizada por crisis recurrentes y espontáneas, causadas por un incremento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal. Si bien la epilepsia es de origen multifactorial, los mecanismos neurales que la originan aún no se conocen con detalle, y todavía hay varios aspectos por estudiar y descubrir respecto a su fisiopatología. A pesar de que se han realizado varios esfuerzos con la finalidad de clasificar la epilepsia y las crisis epilépticas, para uniformar criterios para su diagnóstico y tratamiento, aún existe confusión o discrepancia en ciertos términos. Esta revisión pretende brindar al lector los conceptos básicos, obtenidos a partir de la clínica y de la investigación básica, para lograr un mejor entendimiento de este padecimiento.

Palabras clave: epilepsia, crisis epilépticas, convulsiones, epileptogénesis.

ABSTRACT

Epilepsy is a central nervous system disorder characterized by spontaneous and recurrent seizures associated with increased and abnormal synchronization of neuronal electrical activity. Many factors contribute to the appearance of an epileptic condition, but neural mechanisms are not well known yet and still there are several aspects to study and discover regarding the physiopathology of epilepsy. There have been several efforts to classify epilepsy and epileptic seizures in order to unify criteria for diagnosis and treatment, however still there is confusion and discrepancy in some epilepsy-related terminology. This review aims to provide the basic concepts, obtained from clinical and basic data, in order to get a better understanding of this disorder.

Key words: Epilepsy, seizures, convulsions, epileptogenesis.

[1]Programa de Neurobiología, Universidad Veracruzana.
[2]Departamento de Farmacobiología, Cinvestav Sede Sur.
[3]Área de Psicobiología, Universidad Jaume I, Castellón, España.

Correspondencia:
Dra. María Leonor López-Meraz.
Correo-e: leonorlopez@uv.mx, leonormeraz@hotmail.com
Dirección General de Investigaciones, Programa de Neurobiología,
Universidad Veracruzana. Av. Luis Castelazo s/n Carr. Xalapa-Veracruz, Km. 3.5
Col. Industrial-Ánimas, C.P. 91190, Xalapa, Veracruz, México.
Tel: + 52 (228) 8418900 Ext. 13609, Fax: + 52 (228) 8418900 Ext. 13611.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la epilepsia?

Estudios epidemiológicos indican que entre 0.5 y 1% de la población mundial padece epilepsia y se considera que entre 1 y 3 % de la población tendrá epilepsia durante su vida[1,2]. En México, la prevalencia de pacientes con epilepsia es de 10 a 20 por cada 1000, lo cual sugiere que en nuestro país existen por lo menos un millón de personas con alguna forma de epilepsia[2].

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por un incremento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal, que se manifiesta con crisis recurrentes y espontáneas así como por cambios electroencefalográficos[4,5,6,7]. En general, su diagnóstico implica detectar una anormalidad epileptogénica persistente del cerebro que es capaz de generar actividad paroxística espontáneamente. Lo anterior difiere de un cerebro que ha tenido una crisis aguda como una respuesta natural a una alteración o pérdida de la homeostasis[3]. En condiciones normales, la actividad nerviosa se mantiene en un estado de equilibrio dinámico regulado por procesos neuronales inhibitorios y excitatorios. Un desequilibrio entre estos mecanismos puede producir epilepsia[8,9].

Cabe mencionar que la epilepsia no debe confundirse con la aparición de una crisis epiléptica aislada. Si bien las crisis epilépticas son las alteraciones motoras y/o sensoriales recurrentes que resultan de la actividad excesiva de las neuronas[5,6], éstas pueden ser eventos aislados o agudos (no asociados con la epilepsia) o bien crónicos y espontáneos (en la epilepsia). Además, las crisis epilépticas pueden subdividirse en crisis convulsivas y en crisis no convulsivas (ver apartado 5).

EPILEPTOGÉNESIS

La mayoría, si no es que todas las formas de epilepsia, se desarrollan en un determinado período de tiempo. Es decir, en algún momento de la vida, el cerebro funciona normalmente, pero después de cierta secuencia de desarrollo o en respuesta a algún tipo de daño, se genera un estado nuevo en el cual los circuitos neuronales llegan a ser hiperexcitables, originando crisis recurrentes y espontáneas[10]. La epileptogénesis es el proceso dinámico por el cual el cerebro se convierte en epiléptico y comienza a generar crisis epilépticas espontáneas y recurrentes[10,11,12].

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

La Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (*International Legue Against Epilepsy, ILAE*)[13,14,15] ha tratado de facilitar la clasificación de la epilepsia al establecer los lineamientos que deben seguirse para tal fin. Sin embargo, a lo largo del tiempo dichos lineamientos han ido evolucionando, de tal manera que a la fecha se tienen diversas clasificaciones, tanto de las crisis epilépticas como de los síndromes epilépticos, los cuales siguen siendo utilizadas por neurólogos y neurocientíficos. En esta revisión se trata de brindar aspectos generales de dichas clasificaciones tratando de incluir los términos principales y más comunes utilizados internacionalmente. Sin embargo, los autores recomiendan ampliamente referirse a los diferentes reportes de la ILAE para ampliar cualquier información aquí mencionada.

De manera general, la ILAE ha descrito dos clasificaciones para categorizar a la epilepsia: a) la clasificación de crisis epilépticas (ver apartado 7) y b) la clasificación de las epilepsias. La clasificación de las epilepsias se diseñó para describir síndromes en los cuales la presentación de un tipo (s) de crisis epiléptica (s) es una, pero no la única, característica del mismo. Otros aspectos como la etiología, la edad de inicio, la predisposición genética y la evidencia de patología cerebral también se incluyen en esta clasificación. A continuación se muestra una propuesta para la clasificación de los síndromes epilépticos y sus principales representantes[15].

Epilepsias idiopáticas focales de la infancia y la niñez. Crisis infantiles benignas (no familiares), epilepsia de la niñez benigna con espigas centrotemporales, epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio temprano (tipo *Panayiotopoulus*), epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio tardío (tipo *Gastaut*).

Epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes). Crisis neonatales familiares benignas, crisis infantiles familiares benignas, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autonómica dominante, epilepsia del lóbulo temporal familiar, epilepsia focal familiar con focos variables.

Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas). Epilepsias límbicas: epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal, epilepsia del lóbulo temporal mesial de etiologías específicas; crisis neocorticales: síndrome de *Rasmussen*, síndrome hemiplegia-semiconvulsión, crisis parciales migrantes de la infancia temprana.

Epilepsias generalizadas idiopáticas. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia, epilepsia con crisis mioclonias astáticas, epilepsia de ausencia de la niñez, epilepsia con ausencias mipclónicas, epilepsias generalizadas idiopáticas con fenotipo variable (epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas), epilepsia generalizada con crisis febriles plus.

Epilepsias reflejas. Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible idiopática, otras epilepsias sensoriales visuales, epilepsia de lectura primaria, epilepsia *Startle.*

Encefalopatías epilépticas (en las cuales las anormalidades epileptiformes pueden contribuir a disfunción progresiva). Encefalopatía mioclónica temprana, síndrome *Ohtahara*, síndrome *West*, síndrome *Dravet*, status mioclónico en encefalopatías no progresivas, síndrome *Lennox-Gastaut*, síndrome *Laudau-Kleffner*, epilepsia con espiga-onda continuas durante el sueno de ondas lentas.

Epilepsias mioclónicas progresivas. Enfermedad *Unverricht-Lundborg* (mioclonus Báltico), sialidosis y enfermedad de *Gaucher* (deficiencia de beta-glucosidasa glucocerebrosido), entre otras.

Crisis que no requieren necesariamente el diagnóstico de epilepsia. Crisis neonatales benignas, crisis febriles, crisis reflejas, crisis por abstinencia de alcohol, crisis inducidas por drogas, crisis postraumáticas inmediatas o tempranas, crisis únicas o grupos de crisis aislados, crisis repetidas raramente (oligoepilepsia).

Cabe señalar que en el 2006, la ILAE propuso una nueva clasificación de los síndromes epilépticos, considerando principalmente la edad de inicio de la enfermedad (para más detalles consultar Engel, 2006).

ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Inicialmente la ILAE[13,14] separó las epilepsias y los síndromes epilépticos de causa conocida o formas sintomáticas (secundarias), de aquellas idiopáticas (o primarias) y criptogénicas o de origen desconocido. En dichas clasificaciones, las formas sintomáticas se consideran secundarias a un proceso patológico del SNC de causa conocida o sospechada como pueden ser hipoxia-isquemia, infecciones, traumatismos, malformaciones congénitas, alteraciones innatas del metabolismo, neoplasias e intoxicaciones, entre otras. La epilepsia idiopática o primaria se define como un padecimiento de etiología desconocida, que no es precedido u ocasionado por otro y no existe otra causa que no sea una aparente predisposición hereditaria. Las formas criptogénicas (presumiblemente sintomáticas) se refieren a trastornos de causa desconocida o aún no determinada que no son idiopáticos. Este tipo de epilepsia presumiblemente corresponde a formas sintomáticas o secundarias[14]. En el último reporte de la ILAE[3], se trata de evitar el uso del término criptogénico por la ambigüedad que, como es evidente, representa; y se considera a la epilepsia idiopática como de etiología desconocida y con características *sui géneris*.

CRISIS EPILÉPTICAS CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS

Las crisis convulsivas o convulsiones se caracterizan por presentar movimientos anormales del cuerpo o de las extremidades e incluyen las crisis clónicas, tónicas y clónicas tónico-clónicas. Las crisis clónicas (o *clonus*) consisten en contracciones musculares bruscas, masivas y bilaterales; las crisis tónicas (o extensión tónica) se caracterizan por la contracción y flexión sostenida de las extremidades anteriores y posteriores; durante las crisis tónico-clónicas se presentan los síntomas de ambos tipos de convulsiones[11,13,14]. En crisis no convulsivas existe una alteración parcial o total de la capacidad de respuesta del sujeto y/o pérdida del tono postural e incluyen las crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas. Las crisis de ausencia se caracterizan por presentar lapsos de inconsciencia; las crisis mioclónicas (o mioclonus) consisten en una contracción muscular brusca y breve; en las crisis atónicas existe pérdida del tono postural y puede producirse una caída[11,13,14].

EL FOCO EPILÉPTICO Y EL ÁREA DE PROPAGACIÓN

El foco epiléptico se define electrofisiológicamente como el área cerebral que parece ser la principal fuente de descargas epilépticas. Las descargas epilépticas pueden ser de diferentes tipos: focales, indican un único foco epiléptico; bilateral e independiente, sugirien la presencia de un foco epiléptico en cada hemisferio cerebral; multifocales, indican tres a más focos epilépticos; o difusos (*i.e.* con propagación o generalización), en cuyo caso no hay un foco epiléptico aparente[11]. El foco epiléptico es un concepto electrofisiológico y debe ser claramente distinguido de la lesión epileptogénica (detectada con técnicas de imágenes o con microscopía en tejido *postmortem*), que es un concepto estructural, así como de la zona epileptogénica (detectada con registros electrográficos intracraneales y superficiales ictales, y por la desaparición de las crisis epilépticas después de la resección quirúrgica del tejido), la cual es un concepto teórico que denota la región cortical que genera las crisis epilépticas. Un foco epiléptico primario puede dar lugar a un foco epiléptico secundario. La zona epileptogénica donde las crisis se generan puede ser adyacente o está a cierta distancia de la lesión epilpetogénica[11]. El foco epiléptico es una región cerebral que se caracteriza por una actividad neuronal intensa, mientras que el área que lo rodea es una región identificada por una disminución de la actividad neuronal[16]. Se considera que el área que rodea al foco epiléptico (área de propagación) es una zona que presenta actividad inhibitoria, la cual sugiere que evita la propagación de la actividad epiléptica a otras regiones cerebrales[16,17,18].

De manera general, los factores que determinan las propiedades epileptogénicas del tejido neuronal son la excitabilidad y la sincronización. La excitabilidad se refiere a la

predisposición de una neurona o un grupo de neuronas para descargar cuando son estimuladas. La sincronización se refiere al disparo neuronal organizado para dar lugar a una respuesta efectiva funcionalmente[11].

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD NEURONAL ANORMAL

La necesidad de clasificar las crisis epilépticas radica tanto en el interés epidemiológico con el fin de cuantificar su prevalencia e incidencia, como en el interés de evaluar los resultados del tratamiento, ya que hasta la fecha la selección del fármaco antiepiléptico depende más del tipo de crisis epiléptica que de su posible etiología[7].

En este sentido, la ILAE convino en clasificar las crisis epilépticas, con base en la localización de la actividad excesiva y/o hipersincrónica de las neuronas, en parciales y generalizadas[14]. Sin embargo, en su reporte de 2006, la ILAE consideró pertinente clasificar las crisis epilépticas en a) auto-limitadas: de inicio generalizado o de inicio focal y, b) *status epilepticus* (SE)[3]. Para el caso particular del SE, éste representa una falla en los mecanismos homeostáticos que suprimen las crisis de manera natural, lo que conduce a crisis epilépticas continuas o crisis epilépticas intermitentes sin la recuperación completa de la conciencia del individuo entre las crisis. Aspectos relativos al SE no se discuten en esta revisión. En los siguientes apartados se describen los puntos más relevantes para las crisis generalizadas y parciales.

LAS CRISIS EPILÉPTICAS PARCIALES O DE INICIO FOCAL

Las crisis parciales, focales o relacionadas con localización se caracterizan porque la actividad eléctrica anormal inicia y se queda restringida en cierta área cerebral y forma el foco epiléptico, pudiendo restringirse a un hemisferio cerebral. A su vez, las crisis parciales se clasifican teniendo en cuenta si se altera o no la conciencia. Las crisis parciales simples son aquellas en las que la conciencia no se ve alterada; mientras que en las crisis parciales complejas existe pérdida de la conciencia y generalmente se involucra al sistema límbico, que incluye estructuras como el hipocampo y la amígdala[13,14,19]. No obstante, una crisis parcial simple puede convertirse en una crisis parcial compleja o en una generalizada[13,14].

LOS MECANISMOS DE GENERACIÓN DE LA EPILEPSIA FOCAL

La capacidad de algunas poblaciones de neuronas de generar descargas sincrónicas, excesivas y de alta frecuencia determina el desarrollo de la epileptogénesis focal[20,21] y depende de la interacción de varios factores que incluyen los siguientes mecanismos:

1) Generación de descargas en ráfaga. Ésta (trenes de potenciales de acción) es un mecanismo de amplificación de las señales, ya que las neuronas que generan múltiples impulsos en respuesta a un estímulo tenderían a liberar más neurotransmisores desde su terminal sináptica[20]. En condiciones en que los eventos sinápticos excitatorios aumentan o los inhibitorios disminuyen, la actividad de las descargas en ráfaga en las células marcapaso, como las células piramidales de las áreas CA1-CA3 del hipocampo[22,23] y las células corticales de las capas IV-V[24,25], pueden ejercer una despolarización intensa y la generación repetida y sincrónica de espigas en otras neuronas o en ellas mismas[26,27,28].

2) Disminución de mecanismos inhibitorios. La inhibición postsináptica está ampliamente distribuida en los circuitos corticales y es el mecanismo de control que previene el desarrollo de descargas epilépticas sincrónicas. Este evento inhibitorio es mediado por el GABA (ácido gama-amino butírico) y funciona para: restringir la propagación de la actividad epiléptica a través de la corteza (área de inhibición)[29,30]; disminuir la propagación a otras estructuras distantes; prevenir la generación de descargas en ráfaga por un incremento en las conductancias de Cl^- y K^+ y por el control del potencial de membrana[31]; y disminuir la actividad de circuitos excitatorios[32]. La reducción en la inhibición mediada por el GABA interfiere en estos mecanismos y podría conducir al desarrollo de epileptogénesis[33,34].

3) Potenciales postsinápticos excitatorios. Los circuitos sinápticos excitatorios en estructuras corticales representan un tercer elemento que determina el desarrollo de la epileptogénesis focal. Los potenciales postsinápticos excitatorios (PPE) participan en este proceso y son evidentes cuando la inhibición está disminuida[20].

Los PPE se relacionan con la generación de eventos intrínsecos de membrana como las descargas en ráfaga en neuronas susceptibles[31]. Además, la propagación de los impulsos en circuitos excitatorios tales como las arborizaciones de neuronas tálamo-corticales, o las conexiones excitadoras recurrentes entre las neuronas piramidales del hipocampo o la corteza, sirven para sincronizar la población neuronal tras la activación de PPE. Cuando los PPE se suman a través de la activación de circuitos excitatorios recurrentes poli-sinápticos, se generan múltiples despolarizaciones postsinápticas largas, lo que conduce a la generación de potenciales de acción repetidos de alta frecuencia y a una cascada de excitación en dichos circuitos[35].

La suma de las corrientes de membrana sinápticas e

intrínsecas generadas por la activación de múltiples grupos de células producen un potencial de campo extracelular característico de las espigas epilépticas presentes en el electroencefalograma. Es decir, dichas espigas se generan cuando la despolarización transitoria de las dendritas apicales de una población neuronal se sincroniza altamente[11]. La activación de PPE en circuitos corticales complejos es el principal factor de sincronización[20]. Aunado a lo anterior, existen mecanismos "no sinápticos" (aquellos que son independientes de la transmisión sináptica química) que participan en la sincronización de la actividad neuronal durante las crisis epilépticas. Estos mecanismos incluyen el acople eléctrico a través de las uniones estrechas entre las células, los efectos del campo eléctrico y cambios en el volumen extracelular (transmisión efáptica), así como las interacciones iónicas (incremento de la concentración extracelular de K^+)[36].

En la epilepsia relacionada con la localización del área afectada el fenómeno ictal depende de la complejidad de las estructuras anatómicas involucradas en la generación de las descargas epilépticas (zona epileptogénica)[37]. Específicamente, en las crisis parciales que se propagan desde estructuras límbicas, el *claustrum* participa en la activación de los mecanismos motores del hemisferio ipsilateral, mientras que los dos tercios anteriores del cuerpo calloso son necesarios para la propagación bilateral de las crisis motoras parciales[38].

LAS CRISIS EPILÉPTICAS GENERALIZADAS O DE INICIO GENERALIZADO

En las crisis generalizadas, la descarga incontrolable de las neuronas involucra a ambos hemisferios cerebrales. La crisis epiléptica inicia en un área del cerebro y se propaga a toda la masa encefálica. La conciencia se altera como posible manifestación inicial y se presentan conductas motoras bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral al inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal, la cual involucra a ambos hemisferios. Las crisis generalizadas pueden además subdividirse en crisis convulsivas (crisis tónico-clónicas, tónicas y clónicas) y en crisis no convulsivas (crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas)[13,14].

LOS MECANISMOS DE GENERACIÓN DE LA EPILEPSIA GENERALIZADA

Los mecanismos patológicos de la epilepsia generalizada involucran interacciones complejas entre estructuras corticales y subcorticales[20]. Algunos de los mecanismos involucrados en la génesis de la epilepsia generalizada incluyen: 1) una respuesta anormal de la corteza hiperexcitable a las proyecciones de entrada inicialmente normales del tálamo; 2) la existencia de un generador subcortical primario; 3) inervaciones corticales anormales desde estructuras subcorticales[39].

Las diferentes formas de las crisis epilépticas dependen de la región y las proyecciones anatómicas involucradas. Algunos modelos experimentales indican que en la generación y la propagación de las crisis generalizadas están implicadas estructuras del tallo cerebral, incluyendo el cuerpo geniculado lateral, las vías ascendentes a través de los cuerpos mamilares, el tálamo anterior, la sustancia negra y circuitos relacionados[39,40].

La evidencia experimental indica que el cerebro anterior, principalmente en regiones relacionadas con el sistema límbico, es necesario para la inducción de las convulsiones caracterizadas por crisis clónicas faciales y de los miembros anteriores, pero no para otros componentes de las crisis clónicas y tónicas. En contraste, la formación reticular y el tallo cerebral están implicados en el componente tónico de las crisis[41].

LOS PERÍODOS DE LA ACTIVIDAD EPILÉPTICA

La actividad epiléptica se caracteriza por tres períodos:

1) El período ictal o *ictus*, que corresponde a la crisis epiléptica *per se*, es un evento intermitente y breve que puede durar desde segundos hasta minutos[42] y que presenta un patrón electroencefalográfico hipersincrónico asociado con cambios conductuales[5]. Las crisis recurrentes inducen mecanismos homeostáticos que actúan para disminuir la hiperexcitabilidad. Estos mecanismos terminan con el evento ictal, previenen la propagación de la actividad epiléptica y mantienen el estado interictal[43] (ver más adelante). Los factores fisiológicos que influyen en la transición del estado interictal al ictal son la sincronización y la excitabilidad neuronal[11].

2) El período postictal es aquel que se presenta inmediatamente después de la crisis epiléptica y cuya duración varía desde unos minutos hasta días[11]. El período postictal sigue a la mayoría de las crisis convulsivas parciales y generalizadas[11]. Durante este período se presenta la depresión postictal, que se caracteriza por la inmovilidad corporal y representa el umbral de una crisis epiléptica (refractoriedad postictal)[44,45]. Además, se observan algunas alteraciones conductuales tales como paresias (parálisis ligera o incompleta), automatismos, así como amnesia anterógrada y analgesia, las cuales se asocian a la activación del sistema de los opioides endógenos[46,47,48]. Otro sistema involucrado en el período postictal es el GABAérgico[49,50].

3) El período interictal es el transcurrido entre crisis y crisis. Se ha propuesto que los cambios asociados con éste son consecuencia de mecanismos inhibitorios que se desarrollan para disminuir la hiperexcitabilidad epiléptica e impedir la aparición de nuevas crisis[11,43]. Algunas veces es difícil identificar

el estado interictal[11], porque ciertas conductas como depresión y agresividad se presentan durante este período, en el que además se ha propuesto la participación de los péptidos opioides[42,43].

CONCLUSIONES

La prevalencia de epilepsia en nuestro país representa más de un millón de pacientes, por lo que utilizar la terminología adecuada que mejor describe el padecimiento en cuestión, así como entender los mecanismos que la desencadenan, permitirán al especialista médico el diagnóstico y tratamiento más preciso de la misma. Sin embargo, debe señalarse que varias clasificaciones y términos resultan complejos, ambiguos, o bien no involucran todos los aspectos, ya sea clínico o molecular, de interés para una correcta identificación de la epilepsia. Resulta obvio que aún quedan numerosos esfuerzos por realizar para satisfacer estas carencias.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de repatriación a MLLM (75211).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure 2001; 10: 306-16.
2. Ávila Áviles JM. Comorbilidad del trastorno compulsivo en pacientes con epilepsia. Arch Neurocien 2004; 9: 94-9.
3. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia 2006; 47: 1558-68.
4. Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. The Journal of Nuclear Medicine 1991; 32: 651-59.
5. Engel, JJr. Concepts of epilepsy. Epilepsia 1995; 36 (Suppl) 1: S23-S29.
6. Engel JJr, Pedley TA. What's the epilepsy? Epilepsy: a comprehensive textbook Engel J, Pedley TA, editores. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995: 1-7.
7. Rubio DF. Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En: Feria VA, Martínez de Muñoz D, Rubio DF, editores. Epilepsia, aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; 1997: 1-24.
8. Mody I. The molecular basis of kindling. Brain Pathology 1993; 3: 395-403.
9. Olsen RW, Avoli M. GABA and epileptogenesis. Epilepsia 1997; 38: 399-407.
10. Dichter MA. Overview: The Neurobiology of Epilepsy. Epilepsy: a comprehensive textbook. Engel J Jr, Pedley TA, editores. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1997. pp. 233-35.
11. Engel JJr. Seizures and Epilepsy. Philadelphia: Davis Company; 1989. P. 3-7, 71-84.
12. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizures prevention trials with antiepileptic drugs. Epilepsia 2001; 42: 515-24.
13. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1989; 30: 389-99.
14. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22: 489-501.
15. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001; 42: 796-803.
16. Haglund MM, Ojemann GA, Hochman DW. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. Nature 1992; 358: 668-71.
17. Mayberg HS y cols. Quantification of Mu and Non-Mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. Annals Neurology 1991; 30: 3-11.
18. Ondarza R y cols. Evaluation of Opioid peptide and muscarinic receptors in human epileptogenic neocortex: An autoradiographic study. Epilepsia 2002; 43 (Suppl 5): 230-34.
19. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1996; 26: 141-150.
20. Prince DA. Basic mechanisms of focal epileptogenesis. En: Avanzini G, Fariello R, Heinemann U, Mutani R, Editores. Epileptogenic and excitotoxic mechanisms. London: John Libbey & Company; 1993: 17-27.
21. De Curtis M, Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. Prog. Neurobiol 2001; 6: 541-67.
22. Schwartzkroin PA, Prince DA. Effects of TEA on hippocampal neurons. Brain Res 1980; 185: 169-81.
23. Mutani R. Neurophysiological mechanisms underlying epileptogenesis. Funct. Neurol 1986; 1: 385-89.
24. Connors BW. Initiation of synchronized neuronal bursting in neocortex. Nature 1984; 310: 685-87.
25. Chagnac-Amititai Y, Luhmann H, Prince DA. Burst generating and regular spiking layer 5 pyramidal neurons of rat neocortex have different morphological features. J Comp Neurol 1990; 296; 598-613.
26. Traub RD, Wong RKS. Cellular mechanisms of neuronal synchronization in epilepsy. Science 1982; 216: 745-47.
27. De Curtis M, Radici C, Forti M. Cellular mechanisms underlying spontaneous interictal spikes in an acute model of focal cortical epileptogenesis. Neuroscience 1999; 88: 107-17.
28. Bragin A, Wilson CL, Engel JJr. Chronic epileptogenesis requires development of network of pathologically interconnected neurons clusters: a hypothesis. Epilepsia 2000; 41 Suppl 6: S144-152.
29. Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms of cortical epileptogenic foci "surround" inhibition. Arch Neurol 1967; 16: 194-202.
30. Dichter M, Spencer WA. Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. II. Mechanisms underlying origin and restriction. J Neurophysiol 1969; 380: 175-89.
31. Wong RSK, Prince DA. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. Science 1979; 204: 1228-31.
32. Miles R, Wong RKS. Inhibitory control of focal excitatory circuits in guinea-pig hippocampus. J Physiol 1987; 388: 611-29.
33. Andersen P. Basic mechanisms of penicillin-induced epileptiform discharges. Prog Clin Biol Res 1983; 124: 3-13.
34. Campbell AM, Holmes O. Bicuculline epileptogenesis in the rat. Brain Res 1984; 323: 239-46.
35. Traub RD, Wong RKS, Miles R, Knowles WD. Neuronal interactions during epileptic events in vitro. Fed Proc 1985; 44: 2953-55.
36. Dudek FE, Yasumura T, Rash JE. Non-synaptic mechanisms in seizures and epileptogenesis. Cell Biol Int 1989; 22: 793-805.
37. Avanzini G, Moshe SL, Schwartzkroin PA, Engel J Jr. Animal models of localization-related epilepsy. Epilepsy: a comprehensive Textbook. Engel JJr, Pedley TA, editores. Philadelphia: Lippincott-Raven

Publisher; 1997. pp. 427-42.
38. Wada J. Forebrain convulsive mechanisms examined in the primate model of generalized epilepsy: emphasis on the claustrum. En: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, editores. Idiopathic generalized seizures: clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libbey; 1994: 349-71.
39. Zifkin BG, Dravet C. Generalized convulsive seizures. En: Engel J Jr, Pedley TA, editores. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 567-77.
40. Noebels JL. A single-gene error of noradrenergic axon growth synchronizes central neurons. Nature 1984; 14: 11-16.
41. Gale K. Animal models of generalized convulsive seizures. En: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R, editores. Generalized epilepsy. Neurobiological approaches. Michigan: Birkhäuser Press; 1990: 329-43.
42. Engel J Jr, Rocha L. Interictal behavioral disturbances: a search for molecular substrates. Epilepsy Res Suppl 1992; 9: 341-49.
43. Engel J Jr, Blander R, Griffith NC, Caldecott-Hazard S, Neurobiological evidence for epilepsy-induced interictal disturbances. Advances in neurology 1991; 55: 97-109.
44. Mucha RF, Pinel JPJ. Postseizure inhibition of kindled seizures. Exp Neurol 1977; 54: 266-82.
45. Caldedecott-Hazard S y cols. Behavioral and electrographic effects of opioid on kindling seizures in rats. Brain Res 1982; 251: 237-33.
46. Caldecott-Hazard S. Interictal changes in behavior and cerebral metabolism in the rat: Opioid involvement. Exp Neurol 1998; 99: 73-83.
47. Frenk H y cols. Endogenous opioids may mediate post-ictal behavioral depression in amygdaloid-kindling rats. Brain Res 1979; 167: 435-40.
48. Cottrell B, Bohus B. Immediate and long-term effects of opiate antagonist on postictal behavior following amygdala kindling in the rat. Eur J Pharmacol 1987; 150: 417-21.
49. Adamec RE, Stark-Adamec, C. Limbic kindling and animal behavior- Implications for human psychopathology associated with complex partial seizures. Biologycal Psychiatry 1983; 18: 269-93.
50. Titulaer MN y cols. Kindling induces time-dependent and regional specific changes in the [3H]muscimol binding in the rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. Neuroscience 1994; 59: 817-26.