

# Fisiopatología del estatus epiléptico

## *Pathophysiology of status epilepticus*

Martin Torres Zambrano, José Luis Bustos Sánchez, Freddy Granados Llamas

### RESUMEN

El Estatus Epiléptico (EE) es una emergencia neurológica con una incidencia de 20/100.000 habitantes y una mortalidad del 3 al 40% dependiendo de etiología, tipo de estatus y la duración.

La comprensión de la fisiopatología del EE es incompleta en la actualidad y un único mecanismo como causa es poco probable; lo que parece estar más claro es la participación del sistema límbico como estructura fundamental en el desarrollo y mantenimiento del mismo.

Los elementos claves del desarrollo del EE incluyen un desequilibrio entre la excitabilidad e inhibición neuronal con alteración de la comunicación que da lugar a hipersincronía de poblaciones neuronales. Una mejor compresión de estos mecanismos pudiese prevenir el desarrollo de un EE de difícil control y sus consecuencias como daño cerebral, epileptogénesis e incluso muerte.

Esta revisión discute las descripciones fisiopatológicas del estatus convulsivo en el contexto de la mejor evidencia actual disponible.

PALABRAS CLAVES. Epilepsia, Canales iónicos, Fisiopatología, Glutamato (DeCS).

(*Martin Torres Zambrano, José Luis Bustos Sánchez, Freddy Granados Llamas. Fisiopatología del status epiléptico. Acta Neurol Colomb 2011;27:11-20.*)

### SUMMARY

Status epilepticus (SE) is a neurological emergency with an incidence of 20/100.000 habitants and a mortality rate ranging from 3% to 40% that depends on: the etiology, status type and duration.

The pathophysiology of SE is not completely understood nowadays and a single mechanism is unlikely to cause it; what seems clear is the involvement of the limbic system as a fundamental structure in the development and maintenance of SE.

The key elements of the development of SE include an imbalance between neuronal excitability and inhibition with impaired communication resulting in hypersynchrony of neuronal populations. A better understanding of these mechanisms could prevent the development of difficult control status epilepticus (SE), and its consequences such as brain damage, epileptogenesis, and even death.

This review discusses the pathophysiological descriptions of status epilepticus in the context of best evidence available currently.

KEY WORDS. Epilepsy, Ions channels, Physiopathology, Glutamate, Acid, Status epilepticus (MeHS).

(*Martin Torres Zambrano, José Luis Bustos Sánchez, Freddy Granados Llamas. Pathophysiology of status epilepticus. Acta Neurol Colomb 2011;27:11-20.*)

Recibido: 24/11/10. Revisado: 27/11/10. Aceptado: 29/12/10.

**Martin Torres Zambrano**, MD neurólogo-epileptólogo, jefe del departamento de Neurología. Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas (FIRE). Profesor cátedra Universidad de Cartagena. **José Luis Bustos Sánchez**, MD Neuólogo FUCS. Epilepsia (Fundación Carolina-BBVA-Hospital de Cruces.España). Instituto de Neurociencias de Boyacá. Profesor asistente UPTC y U. de Boyacá. **Freddy Granados Llamas**. Residente II Medicina Interna. Universidad de Cartagena.

Correspondencia: drmartintorres2@gmail.com

Revisión

## INTRODUCCION

El estatus epiléptico (EE) es una emergencia neurológica con una incidencia de 20/100.000 habitantes y una mortalidad que va del 3% al 40% dependiendo de la etiología, el tipo de estatus y la duración del mismo (1). Tiene una incidencia bimodal siendo más frecuente en menores de 1 año y mayores de 60 años, sus principales causas son la enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica o hemorrágica y los niveles bajos de fármacos antiepilepticos (1,2).

La compresión de la fisiopatología del EE es incompleta en la actualidad y un único mecanismo como causa es poco probable. A pesar de encontrar una extensa cantidad de publicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos a partir de una crisis única no hay clara evidencia que explique la secuencia de eventos que lo producen (2,3). Los elementos claves del desarrollo del EE incluyen un desequilibrio entre la excitabilidad e inhibición neuronal con alteración de la comunicación que da lugar a hipersincronía de poblaciones neuronales (3,4).

Una compresión mejor de estos mecanismos pudiese prevenir el desarrollo de un EE de difícil control y sus consecuencias como daño cerebral, epileptogénesis e incluso la muerte.

Esta revisión discute las descripciones fisiopatológicas del estatus convulsivo en el contexto de la mejor evidencia actual disponible

## Conceptos básicos

Los potenciales de acción son los responsables de las señales eléctricas neuronales, estos se propagan a lo largo del axón produciendo transporte de señales dentro de la neurona y entre neuronas mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. El sistema nervioso es un sistema especializado y permeable donde se pueden alterar fácilmente las diferencias de potenciales de acción entre el interior y el exterior celular, que en general suele mantener un potencial de reposo. Los iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) son los responsables de la despolarización neuronal, a diferencia de los iones de potasio ( $\text{K}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) que tienen tendencia hacia la hiperpolarización. Los potenciales de acción viajan a través del axón y en la terminal presináptica producen entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la célula,

desencadenando la liberación de neurotransmisores que se acoplarán a su receptor de membrana postsináptico produciendo ya sea potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) o potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI). La suma de estos potenciales da lugar a la actividad eléctrica que se registra en el electroencefalograma (4,5).

Los principales neurotransmisores excitadores del sistema nervioso central (SNC) son glutamato (Glu) y aspartato (Asp), mientras que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio, otros neurotransmisores que ejercen acción inhibitoria son glicina y taurina (4,5).

## Sistema glutamatérgico

La síntesis de glutamato depende de la interacción entre neuronas y astrocitos siendo sus principales precursores la glucosa y la glutamina, éste ejerce su función al unirse a diferentes tipos de receptores que se han clasificado en ionotrópicos y metabotrópicos, los primeros tienen su principal acción sobre canales iónicos y los segundos están acoplados en su funcionamiento a la proteína g, activando mecanismos de segundo mesajero (5).

Los receptores ionotrópicos son los más conocidos y se clasifican en tres grupos los alpha-amino-2,3-dihidro-5-metil-3-oxo-4-ácido isoxazolepropanoico (AMPA), los receptores a kainato, y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Su activación implica apertura de canales para ciertos iones, el NMDA es permeable para  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Los receptores AMPA tienen como agonistas el AMPA y el ácido quíscuálico y los receptores de kainato tienen como agonistas el kainato y ácido domoico, la activación de estos receptores media la transmisión excitadora rápida (6).

Los receptores de NMDA tienen mayor afinidad por el glutamato tardan más en abrirse y lo hacen por más tiempo, presentan cierta complejidad funcional, son bloqueados por el  $\text{Mg}^+$  en condiciones de potencial de reposo y solamente muestran permeabilidad al  $\text{Ca}^+$  cuando la membrana está previamente despolarizada, este influjo de  $\text{Ca}^+$  es un factor que parece contribuir al daño neuronal durante la activación neuronal excesiva (Eje: EE, isquemia cerebral).

El otro grupo, los receptores metabotrópicos, se agrupan en tres categorías. El grupo 1 incluye los receptores mGLUr 1 y mGLUr 5 que al unirse al glutamato movilizan proteína g capaz de producir inositol trifosfato y diacilglicerol como segundo mensajero. El grupo 2 incluye mGLUr 2 y mGLUr 3 que movilizan proteína g e inhiben la actividad de la adenilato ciclase; y el grupo 3 mGLUr 4, mGLUr 6, mGLUr 7 y mGLUr 8 con igual función que el grupo 2 y se diferencian de acuerdo a su agonista (5,6).

Podríamos decir que los receptores de glutamato tienen dos componentes de corriente excitatoria postsináptica, uno rápido mediado por los receptores AMPA y kainato y uno lento mediado por el receptor NMDA. De este modo el glutamato está implicado en el EE y en numerosos procesos de plasticidad neuronal (5).

Por otra parte, los mGLUr no sólo tienen carácter excitatorio sino que también tienen un papel modulador toda vez que los receptores mGLUr del grupo 2 y 3 pueden suprimir la transmisión excitadora por mecanismos presinápticos (auto-receptores) (6).

## SISTEMA GABAERGICO

El principal neurotransmisor inhibitorio es el GABA, se sintetiza a partir de la descarbólización del glutamato por la glutamato descabóxilasa. Los receptores para GABA son ionotrópicos (GABA A) con localización postsináptica y metabotrópicos (GABA B) en membrana presináptica. Los receptores GABA A son permeables al ion Cl<sup>-</sup> y su activación produce hiperpolarización de la membrana neuronal e inhibe el potencial de acción, los agonistas GABA A como barbitúricos y benzodiacepinas suprimen actividad epiléptica y sus antagonistas como el muncitol y la bicuculina la exacerbarán (5,7). Los receptores GABA B están acoplados al sistema de segundo mensajero, por su localización presináptica inducen reducción en la liberación de neurotransmisores. Los sistemas de segundo mensajeros con frecuencia causan apertura de canales de potasio induciendo una corriente hiperpolarizante, los antagonistas de receptores GABA B como el baclofen exacerbarán la hiperexcitabilidad y las convulsiones (5,7).

Todas estas acciones terminan por producir un aumento de la diferencia del potencial de acción entre el espacio interno y externo de la neurona postsináptica y así la célula se vuelve menos propensa a la excitación.

## Mecanismos fisiopatológicos propuestos del estatus epiléptico

### Alteración de la actividad de la calcio/calmodulina cinasa II

Las alteraciones en Ca/calmodulina dependiente de la proteína cinasa II (CaMKII) han demostrado su asociación con muchos modelos experimentales de epilepsia (8-10).

La CaMKII es una proteína multifuncional en el cerebro que se ha propuesto desempeña un papel importante en diversas funciones neuronales, como la síntesis, liberación de neurotransmisores y otras modificaciones que dependen de su actividad (11,12). Se ha encontrado que la activación de la CAMK II incrementa la fosforilación del receptor AMPA provocando aumento de su función lo cual es un paso crítico en la formación de potenciación a largo plazo (12). Además se ha demostrado que la inyección de la subunidad alfa también modula los canales gabaérgicos aumentando las corrientes inhibitorias (9,12). Por ello, se considera que modula positivamente tanto la función excitatoria como la función inhibitoria de los receptores sinápticos así la alteración de CaMKII afectaría la excitabilidad de la membrana neuronal (13).

Esta proteína presenta varias subunidades, cada subunidad es homóloga y se activa por la unión de Ca<sup>+</sup> intracelular como sucede después de una crisis convulsiva permitiendo autofosforilación y la fosforilación de diversos sustratos.

Experimentos realizados en ratas donde se indujo estatus epiléptico con ácido kaínico sugieren un esquema hipotético de las diferentes actividades de la CaMKII durante el estado agudo y la prolongación de la crisis, donde al parecer la inactivación de la CaMKII parece no derivar de su degradación enzimática, sino más bien de su auto fosforilación, inactivación y sedimentación (11,14). Estos cambios

en la distribución de la fracción soluble de partículas de la CaMKII se evidenciaron en el hipocampo y la corteza cerebral (11,14).

Los datos apoyan la hipótesis de que las alteraciones de actividad de CaMKII están involucrados en los eventos tempranos del EE (14).

### Peroxidación lipídica y formación de nitritos

La estructura básica de todas las membranas biológicas es la bicapa lipídica y funciona como una barrera de permeabilidad selectiva. En condiciones normales, hay un balance entre la producción y destrucción de especies reactivas de oxígeno (EROs) por el sistema antioxidante celular (15,16). La membrana de las células neuronales son ricas en ácidos grasos poliinsaturados, esto, las vuelve vulnerables al ataque de radicales libres, las reacciones mediadas por radicales libres traen como consecuencia la peroxidación lipídica que es un indicio de daño celular por lo que se ha sugerido como un posible mecanismo de estatus epiléptico (15).

Estudios en ratas con EE inducido por pilocarpina muestra un aumento en la formación de nitritos en el hipocampo, núcleo estriado y corteza frontal después de las convulsiones, lo que sugiere aumento en los niveles de EROs que estaría involucrado en el daño neuronal inducido por el EE (16,17). Además, el aumento de los niveles de peroxidación en diferentes áreas cerebrales se relacionó con una baja regulación de receptores GABAérgicos y un aumento en la densidad de los receptores de la vía glutamatérgica en el hipocampo, núcleo estriado y la corteza frontal después de inducir EE, este aumento puede ser necesario durante el EE y se considera que la regulación de los receptores (NMDA) puede ser responsable de los cambios aberrantes en la homeostasis cerebral durante EE inducido por pilocarpina, por lo tanto un aumento de la densidad de receptores puede facilitar el estatus epiléptico (8-10,15,17).

### Alteración de los niveles de acetilcolina

Los niveles aumentados de acetilcolina activan segundos mensajeros intracelulares que están implicados en la plasticidad neuronal y su excesivo contenido puede inducir EE en ratas por hiperactividad neuronal y excitotoxicidad. La acetilcolinesterasa

hidroliza la acetilcolina para terminar la transmisión del impulso nervioso (18). La síntesis de acetilcolina esta aumentada en la corteza, el hipocampo y el núcleo estriado en la epilepsia inducida en ratas adultas, pero los mecanismos responsables de esta acción aún no se entiende claramente (19).

En los modelos en ratas se ha encontrado que la inducción de EE con pilocarpina conduce a una disminución significativa de la actividad cerebral de la acetilcolinesterasa favoreciendo la persistencia del mismo, afectando el hipocampo, el estriado y la corteza frontal (20).

Estos hallazgos podrían sugerir que la reducción en el metabolismo de la acetilcolina en el hipocampo es esencial para la instalación, propagación y establecimiento de la EE inducida por pilocarpina (8,10,20).

### Estrés oxidativo en el hipocampo

El estrés oxidativo se produce por un desbalance entre especies reactivas de oxígeno (EROs) y defensas antioxidantas, induciendo daño de moléculas biológicas como lípidos, proteínas, ácidos nucléicos, etc (21). En el cerebro está facilitado pues contiene grandes cantidades de lípidos oxidables y metales, aparte de tener menos mecanismos antioxidantes que otros tejidos; y ello produce alteración de la función neuronal que se ha relacionado con el EE (21).

Los radicales libres son sustancias químicas que se caracterizan por presentar un electrón no apareado con fuerte propensión a reaccionar con otras moléculas, estos radical libres, se originan en el cerebro por varios mecanismos como: ineficiencia de los componentes de transporte de electrones a nivel mitocondrial, degradación de las monoaminoxidas, reacción de la xantina oxidasa, y el metabolismo del ácido araquidónico (21,22). Los más encontrados son superóxido, el radical hidroxilo, el óxido nítrico, nitrito, nitrato y peróxido de hidrógeno. Los superóxidos pueden ser metabolizados por la superóxido dismutasa localizada en el citosol mitocondrial (23). El peróxido de hidrógeno se convierte en agua por la catalasa y glutatión peroxidasa, que implica el glutation (GSH) como cofactor uno de los agentes más importantes en el sistema de defensa antioxidante (23).

Los radicales libres reaccionan con los lípidos y producen hidroperóxidos en el sistema nervioso produciendo excitotoxicidad. Durante el EE inducido por pilocarpina en ratas de experimentación se ha encontrado al inicio del mismo aumento de radicales libres (nitrito), actividad de la superóxido dismutasa y del consumo de glutation, que caracterizan el estrés oxidativo (21,23).

Todo esto sugiere que el glucation y la actividad de la catalasa juegan un papel antioxidante en el hipocampo durante EE (8,10,23).

### Cambios en el sistema histaminérgico

Se considera a la histamina como un potencial protector del EE, este se relaciona tanto con el sistema gabaérgico como glutamatérgico. Además la histamina posEE heterorreceptores H3 que inhiben la liberación de varios neurotransmisores como GABA, glutamato, dopamina, noradrenalina, acetilcolina. Además la histamina ejerce sus acciones también a través de otros mecanismos acoplados a la proteínas g en los receptores (H1, H2 y H4) (24,25).

Es posible que el sistema histaminérgico juegue un papel importante en la epilepsia y lo respalda la activación de la vía central del mismo, que aumenta el umbral de convulsiones y disminuye la susceptibilidad a las crisis. Este efecto supresor de la histamina está mediado por los receptores de histamina H1. Además, altas dosis de antagonistas de los receptores H1 de acción central utilizados como medicamentos anti-alérgicos ocasionalmente pueden inducir convulsiones en niños pequeños sanos y ratas (24,25).

En estudios realizados en ratas donde se indujo EE con ácido kaínico (KA) se demostró aumento de la concentración de histamina en la corteza piriforme, la amígdala, el hipocampo y el núcleo estriado. Pero no lo fue en la corteza frontal, el septum, el hipotálamo, el mesencéfalo, el cerebelo, el puente y la medula espinal, lo anterior indica que no hubo en general aumento del contenido de histamina en el cerebro y estuvo limitado a ciertas áreas cerebrales involucradas con el EE (26). Además, se encontraron niveles muy elevados de histamina en las áreas del cerebro relacionadas con daño neuronal inducido por KA. Este aumento de los niveles de histamina

en ciertas áreas cerebrales en el EE tendría un efecto protector contra las convulsiones a través de receptores H1 que ya se ha observado en varios modelos animales de EE (26).

En la inducción de EE por KA se produjeron dos picos de histamina el primer pico fue activado al inicio del EE considerándolo un sistema anticonvulsivo, posteriormente el contenido de histamina del cerebro disminuyó respecto al control en el hipocampo y núcleo estriado. Sin embargo en la área piriforme, la corteza y la amígdala esta disminución sucedió entre 24 horas y 3 días aunque la misma permanecía alta en comparación con los animales control. Un segundo pico se evidencio a la semana en la corteza piriforme y la amígdala, siendo éste hasta cuatro veces mayor al de la semana inicial, esto podría estar relacionado con el daño neuronal. Estos dos picos sugiere que la histamina podría tener una doble función (tal vez un efecto anticonvulsivo y uno neurodegenerativo) en este sistema (26).

También pueden ser importantes determinadas isoformas del receptor H3 que podrían estar relacionadas con EE. La expresión detectada del ARNm del receptor H3 se correlaciona bien con el desarrollo regional de daño neuronal (26).

Algunos estudios experimentales sugieren que la isoforma del receptor H3A se une, estimula y activa las vías de la proteína mitógeno cinasa (MAPK) relacionada con la apoptosis y se ha reportado en el EE en modelos animales. Además, la activación de receptores H3 en el área CA1 del hipocampo podría, junto con GluR5 que contienen receptores de kainato llevar a la propagación de la crisis a otras estructuras límbicas mediante la inhibición de receptores GABA (27).

En conclusión en el EE el sistema histaminérgico cerebral aumenta la concentración de histamina rápidamente afectando con mayor frecuencia las áreas relacionadas con daño neuronal, luego disminuye transitoriamente. También se producen aumentos interesantes en el sistema de receptores H1 (10,26,27).

Se necesitarán más estudios para dilucidar el significado funcional de los cambios en el sistema histaminérgico en el cerebro.

## **Reducción de los neuropéptidos anticonvulsivos endógenos (galanina) e incremento de los convulsivantes (sutancia P, neurocinina B)**

Los péptidos bioactivos pueden ser moduladores potentes de la excitabilidad del cerebro y así actuar como “anticonvulsivos endógenos” o “convulsivos endógenos” contribuyendo a la autoperpetuación de la actividad convulsiva (8,9).

En el EE inducido por el ácido kaínico, la pilocarpina o la estimulación prolongada del hipocampo se han demostrado cambios en el contenido de péptidos opioides endógenos y en la expresión de su ARNm. Además, su aplicación exógena demuestra su capacidad para atenuar o facilitar las convulsiones, en función de su afinidad por receptores de opiáceos. Fisiológicamente, los péptidos opioides endógenos interactúan con los neurotransmisores y modulan su acción pre o post-sináptica (10,28).

En los animales sacrificados a las 3 horas del inicio del EE se encontró una dramática disminución bilateral en la inmunoreactividad de dinorfina y encefalinas, y 24 horas después de la estimulación cuando las convulsiones cesaron los niveles de ambos péptidos se recuperaron hasta cerca de los niveles basales (10).

La galanina, es un péptido bioactivo que contiene 29 o 30 residuos de aminoácidos, se encuentra ampliamente distribuida en todo el sistema nervioso central. Estudios fisiológicos sugieren que la acción de galanina en el hipocampo es predominantemente inhibitoria y se asocia con una reducción en la liberación de glutamato. En los animales sacrificados a las 3 horas después de EE inducido por electroestimulación se encontró una pérdida de este neuromodulador inhibitorio. Su inyección (galanina) antes de la inducción de EE acortó significativamente la duración de las convulsiones autosostenibles y por esto se le han atribuido efectos anticonvulsivos (10,28).

La sustancia P (SP) aumenta la transmisión excitatoria, en parte por facilitación presináptica de la liberación de glutamato. Los agonistas son proconvulsivantes y los antagonistas son los anti-convulsivantes en varios modelos. Una combinación de la inyección intrahipocampal de SP y un período muy breve de estimulación hipocampal es insuficiente para inducir el EE, sorprendentemente

en el EE se aumenta la expresión de este proconvulsivo endógeno en las fibras musgosas del núcleo dentado. Estos datos sugieren que la SP puede ser un convulsivo endógeno que promueve la crisis y el mantenimiento de la misma (10,28).

La neurocinina B, y otras taquicininas estrechamente relacionadas con el EE, tienen efectos similares. También aumenta la liberación de glutamato presináptico y potencian las acciones del glutamato postsináptico; sus agonistas específicos aumentan las crisis, y los antagonistas son los anticonvulsivantes (10,28).

## **Pérdida de la inhibición de las sinapsis GABA y aceleración de la internalización de los receptores GABA A**

La endocitosis sináptica de receptores GABA A puede desempeñar un papel importante en la transición del estímulo inicial y en el desarrollo de farmacorresistencia a benzodiacepinas a medida que avanza el EE (8-10).

Estudios anatómicos en animales a los que se les indujo EE indicaron disminución del número de receptores GABA A en la sinapsis, seguido por un aumento intracelular del mismo, el cual fue medido por inmunohistoquímica con una tasa basal de la acumulación intracelular rápida (9,6 min) durante la crisis reflejando, al menos en parte la internalización del receptor. Por lo tanto, un aumento en la tasa de acumulación intracelular de receptores GABA puede ser uno de los mecanismos por los que la inhibición de GABA A se reduce durante el EE (29,30). El modelo propuesto sugiere que la base para la pérdida de la inhibición durante las crisis se debe a un aumento inicial del GABA extracelular que resulta en una desensibilización/internalización de los receptores GABA A postsinápticos y su endocitosis, afectando el influjo de cloro en las neuronas durante el EE reduciendo la hiperpolarización que resulta de la apertura de canales de los receptores GABA A o incluso causando la despolarización, aunque esto último no se ha demostrado *in vivo* (10,29,30).

Cuando se producen convulsiones repetidas, la membrana sináptica de los receptores GABA forma unas depresiones revestidas de clatrina (cl), favoreciendo la internalización de tales receptores a manera de vesículas recubiertas, produciendo su

inactivación al no estar al alcance de los neurotransmisores (Figura 1). Estas vesículas convertidas en endosomas pueden unirse a lisosomas (L), donde son destruidas, o ir al aparato de Golgi (G), donde se recicla a la membrana (10,31,32).

Por el contrario, en las sinapsis NMDA se movilizan subunidades a la membrana sináptica y se producen receptores adicionales (Figura 2) (10,33). Como resultado de este tráfico, el número de receptores NMDA funcionales aumenta en la sinapsis, mientras que el número de receptores GABA A funcionales disminuye (10). Estos cambios en las sinapsis GABAérgicas puede representar acontecimientos importantes en la transición de una crisis convulsiva a un EE (10,33).

A pesar de los mecanismos fisiopatológicos anteriormente expuestos no existe una clara evidencia de que un sólo mecanismo sea el causante del EE. Actualmente, parece estar más clara la participación del sistema límbico como estructura fundamental en el desarrollo y mantenimiento del EE, constituyéndose en un punto de entrada y salida de estímulos a manera de amplificación, perpetuando las crisis, lo que origina un estado autosostenible independiente del estímulo original (10).

Los mecanismos cronológicos, especulativos del EE se resumen en la figura 3.

## Conclusiones

El EE difiere de los ataques epilépticos ordinarios.

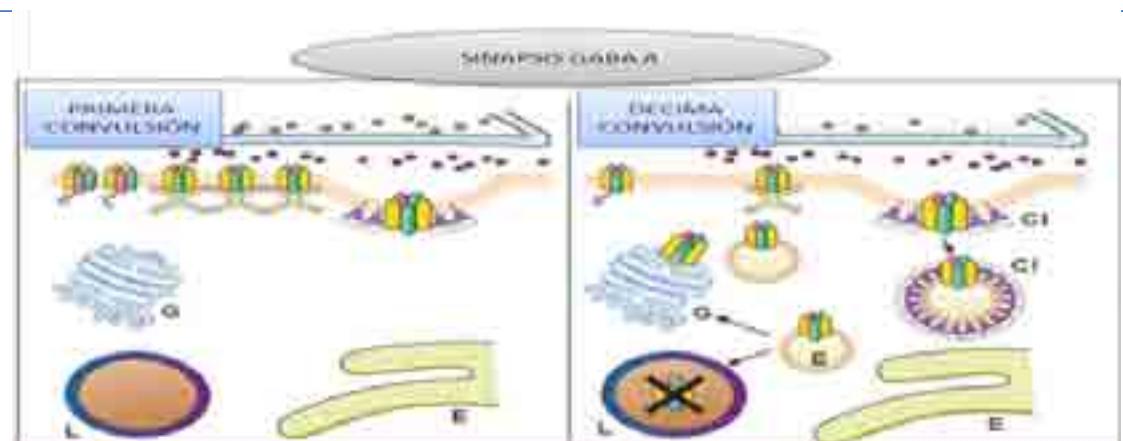
Las convulsiones repetitivas producen un aumento de excitabilidad y originan más crisis convulsivas.

Durante el EE, el equilibrio entre la excitación y la inhibición se ve comprometido, dando lugar a hiperexcitabilidad.

Todos los sistemas deben activarse para desarrollar EE, por lo tanto, existen muchos agentes farmacológicos que pueden bloquear o iniciar el EE.

Una vez que se pone en marcha el EE, los anti-convulsivos estándares pueden perder su eficacia, por razones que son complejas donde toma relevancia la endocitosis de los receptores GABA A.

La potenciación de las respuestas sinápticas NMDA aumenta el número de receptores activos

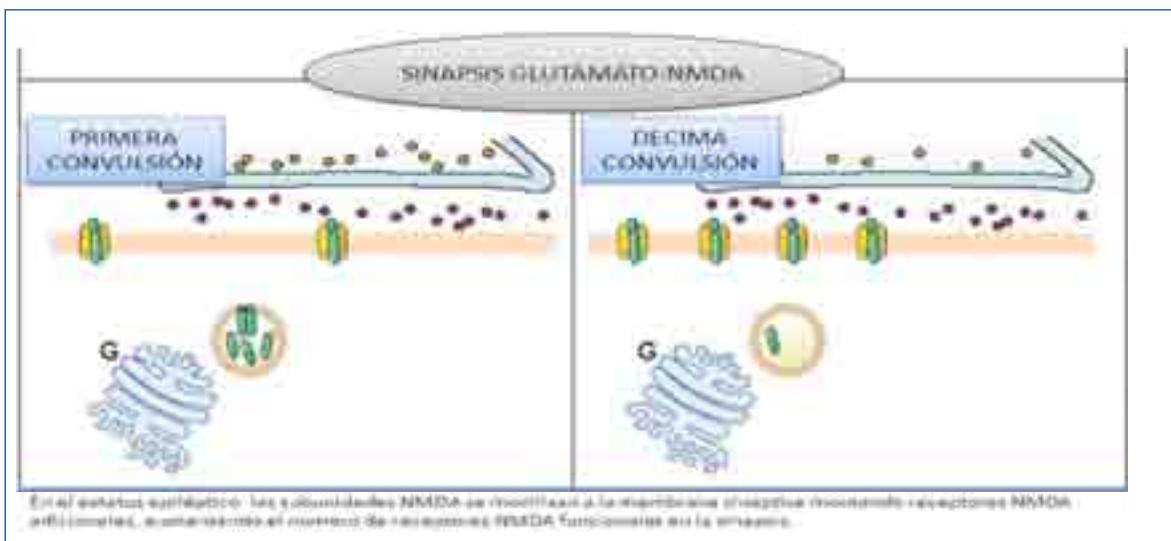


Después de convulsiones repetidas, la membrana sináptica de los receptores GABA A forma depresiones revestidas de clatrina (CI), que se internalizan como vesículas recubiertas de clatrina, lo que inactiva los receptores por no estar al alcance de los neurotransmisores. Estas vesículas se convierten en endosomas (E), que pueden ofrecer los receptores a los lisosomas (L), donde son destruidos, o el aparato de Golgi (G), donde se recicla su membrana.

FIGURA 1.

HIPÓTESIS DE INTERNALIZACIÓN DEL RECEPTOR GABA A DURANTE EL EE.

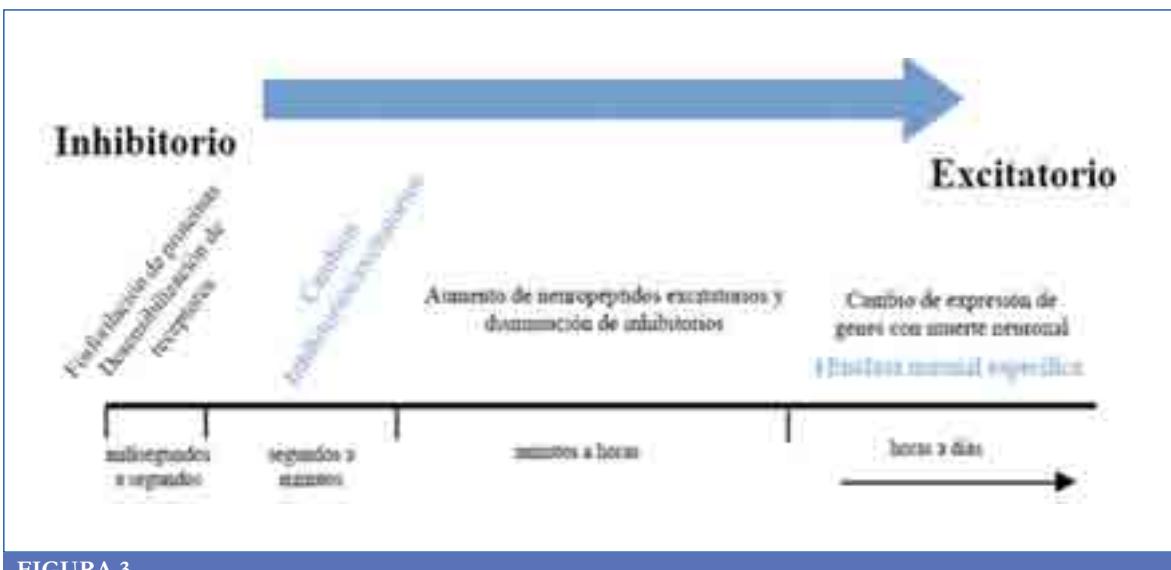
MODIFICADO DE STATUS EPILEPTICUS, MECHANISMS AND MANAGEMENT. WASTERLAIN CG, TREIMAN DM, EDs. BOSTON: MIT. 206.



**FIGURA 2.**

HIPÓTESIS DE MOVILIZACIÓN DE NMDA A LA MEMBRANA SINÁPTICA EN EL EE.

MODIFICADO DE STATUS EPILEPTICUS, MECHANISMS AND MANAGEMENT. WASTERLAIN CG, TREIMAN DM. EDS. BOSTON: MIT. 206.



**FIGURA 3.**

EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS EN EL ESTADO EPILEPTICO.

MODIFICADO DE (2).

en la sinapsis y pueden jugar un papel importante en el mantenimiento del EE.

A pesar de encontrar una extensa cantidad de publicaciones para el desarrollo del EE autosostenido a partir de una crisis única, no hay aún una clara evidencia que explique por completo esta secuencia de eventos. Pero parece que actualmente es más clara, la participación del sistema límbico como perpetuador de las crisis.

## REFERENCIAS

1. MILLIKAN D, RICE B, SILBERGLEIT R. Emergency treatment of Status Epilepticus: Current Thinking. *Emerg Med Clin N Am*. 2009; 27:101–13.
2. GUTIÉRREZ F, GARCÍA G. Estado epiléptico convulsivo en el adulto. *Rev Eviden Invest Clín* 2010; 3: 26-36.
3. RAYASEKARAN K, ZANELLI SA, GOODKIN HP. Lessons from the laboratory: the pathophysiology and consequences of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:136-143.
4. GIL-NAGEL A, GARCÍA I. Etiopatogenia y fisiopatología de la epilepsia. *Medicine* 2007; 9:4806-13.
5. DUDEK FE. Epileptogenesis: a new twist on the balance of excitation and inhibition. *Epilepsy Curr*. 2009; 9: 174–6.
6. MELDRUM BS. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl):1007S-15S.
7. BELELLI D, HARRISON NL, MAGUIRE J, MACDONALD R, WALKER MC, COPE DW. Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> Receptors: Form, Pharmacology, and Function. *J Neurosci* 2009; 29:12757–63.
8. MURDOCH D. Mechanism of Status epilepticus: an evidence-based review. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20:213-6.
9. KELSO ARC, COCK HR. Estatus epilepticus. *Pract Neurol* 2005; 5: 322- 333.
10. CHEN J, WASTERLAIN C. Estatus epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 246-256.
11. SINGLETON MW, HOLBERT IW, LSE AT, ET AL. Modulation of CaM kinase II activity is coincident with induction of estatus epilepticus in the rat pilocarpine model. *Epilepsia* 2005; 46: 1389–400.
12. HUDMON A, SCHULMAN H. Neuronal Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II: The role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem*. 2002; 71: 473–510.
13. HUDMON A, LEBEL E, ROY H, SIK A, SCHULMAN H, WAXHAM MN, DE KONINCK PD. A mechanism for Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II clustering at synaptic and nonsynaptic sites based on self-association. *J Neurosci*. 2005; 6971–83.
14. YAMAGATA Y, IMOTO K, OBATA K. A mechanism for the inactivation of ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase ii during prolonged seizure activity and its consequence after the recovery from seizure activity in rats in vivo. *Neuroscience*. 2006; 140: 981–992.
15. FREITAS RM, SOUSA FC, VASCONCELOS SM, VIANA GS, FONTELES MM. Pilocarpine-induced estatus epilepticus in rats: lipid peroxidation level, nitrite formation, GABAergic and glutamatergic receptor alterations in the hippocampus, striatum and frontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004; 78:327–32.
16. DAL-PIZZOL F, KLAJT M, VIANA MM, SCHRODER N, QUEVEDO J, BENFATO MS, MOREIRA JC. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine of kainic acid in Wistar rats. *Neurosci Lett* 2000; 291:179–82.
17. FREITAS RM, VASCONCELOS SMM, SOUZA FCF, FONTELES MM. Oxidative stress in the hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus in Wistar rats. *FEBS J* 2005; 272:1307–12.
18. DUYSEN EG, STRIBLEY JA, FRY DL, HINRICHSH, LOCKRIDGE O. Rescue of the acetylcholinesterase knockout mouse by fSEding a liquid diet; phenotype of the adult acetylcholinesterase, *Brain Res Dev Brain Res*. 2002; 137: 43–54.
19. LI B, DUYSEN E, VOLPICELLI-DALEY L, LEVEY A, LOCKRIDGE O. Regulation of muscarinic acetylcoline receptor function in acetylcholinesterase knockout mice, *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2003; 74: 977–986.
20. FREITAS RM, SOUSA FCF, VIANA GS, FONTELES MM. Acetylcholinesterase activities in hippocampus, frontal cortex and striatum of Wistar rats after pilocarpine-induced estatus epilepticus. *Neurosci Lett*. 2006; 399:76–8.
21. DELANTY N, DICHTER MA. Oxidative injury in the nervous system. *Acta Neurol Scand*.1998; 98: 145–53.
22. ERAKOVIC V, ZUPAN G, VARLJEN J, LAGINJA J, SIMONIC A. Lithium plus pilocarpine induced status epilepticus-biochemical changes. *Neurosci. Res.* 2000; 36:157–66.
23. BELLISSIMO MI, AMADO D, ABDALLA DS, FERREIRA EC, CAVALHEIRO EA, NAFFAH-MAZZACORATTI MG. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Res*. 2001; 46: 121–28.
24. BROWN RE, HAAS HL. On the mechanism of histaminergic inhibition of glutamate release in the rat dentate gyrus. *J. Physiol*. 1999; 515: 777– 786.

- 
25. HAAS H, PANULA P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4:121– 130.
26. OKAKURA-MOCHIZUKI K, MOCHIZUKI T, YAMAMOTO Y, HORII A, YAMATODANI A. Endogenous GABA modulates histamine release from the anterior hypothalamus of the rat. *J. Neurochem.* 1996; 67: 171–176.
27. LINTUNEN M, SALLMEN T, KARLSTEDT K, PANULA P. Transient changes in the limbic histaminergic system after systemic kainic acid-induced seizures. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 155–69.
28. WASTERLAIN CG, MAZARATI AM, NAYLOR D, NIQUET J, LIU H, SUCHOMELOVA L, BALDWIN R, KATSUMORI H, SHIRASAKA Y, SHIN D, SANKAR R. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental estatus epilepticus. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 20–9.
29. LU YM, MANSUY IM, KANDEL ER, RODER J. Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. *Neuron.* 2000;26: 197–205.
30. NAYLOR DE, WASTERLAIN CG. GABA synapses and the rapid loss of inhibition to dentate gyrus granule cells after brief perforant-path stimulation. *Epilepsia.* 2005; 46 Suppl 5: 142–7.
31. GOODKIN HP, YEH JL, KAPUR J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA<sub>A</sub> receptors. *J Neurosci.* 2005; 25: 5511–5520.
32. SILVA-BARRAT C, VELLUTI J, SZENTE M, ET AL. Exaggeration of epileptic-like patterns by nicotine receptor activation during the GABA withdrawal syndrome. *Brain Res.* 2005; 1042:133–43.
33. UEDA Y, YOKOYAMA H, NAKAJIMA A, TOKUMARU J, DOI T, MITSUYAMA Y. Glutamate excess and free radical formation during and following kainic acid-induced status epilepticus. *Exp Brain Res.* 2002; 147:219–26.