

La Epilepsia

Alida Alvarez

Cátedra de Fisiología

Escuela de Medicina «José M. Vargas».

Facultad de Medicina.

Universidad Central de Venezuela.

Caracas-Venezuela

RESUMEN

La epilepsia afecta entre el 0,5% y el 2% de la población mundial. Las causas y los mecanismos básicos no son aún bien comprendidos lo que dificulta su manejo terapéutico (25%-30% de los pacientes son mal controlados por los antiepilépticos disponibles).

Se presenta una revisión de los modelos de epilepsia experimental más utilizados, el aporte proporcionado por ellos al conocimiento sobre los mecanismos de generación y propagación de las crisis epilépticas, el papel de los diversos neurotransmisores y los mecanismos de acción propuestos para las drogas antiepilépticas convencionales y nuevas.

A pesar del avance sustancial hecho en los años recientes, queda aún un largo camino por recorrer, para lograr la comprensión cabal de los mecanismos en los distintos tipos de epilepsia y de esa forma poder hacer una terapia más efectiva.

La epilepsia fue denominada en la antigüedad «**Enfermedad Sagrada**» debido a que su causa era desconocida y comunmente se asociaba a causas sobrenaturales. Los Romanos la consideraban como un signo de Dios y cuando uno de los miembros de la Asamblea presentaba una crisis interrumpían los Comicios, de aquí deriva el término comicial utilizado todavía en Medicina para referirse a las crisis epilépticas.

Es un desorden cerebral crónico o mas bien un grupo de desórdenes, de diversas etiologías, caracterizado por alteraciones estereotipadas en el comportamiento y descarga sincrónica excesiva de poblaciones neuronales.

Constituye un verdadero problema de salud pública puesto que afecta entre el 0.5 y el 2% de la población mundial.

Clasificación

Las epilepsias se clasifican en parciales y generalizadas. Sin embargo, existen algunos cuadros que no se pueden incluir en ninguno de estos dos grupos (crisis no clasificables o de clasificación imprecisa).

Las **crisis generalizadas** son aquellas que comprometen todo el organismo de una vez y se caracterizan por la pérdida de la consciencia y la aparición de ondas electroencefalográficas anormales en ambos hemisferios en forma simultánea. Pueden ser **convulsivas** (Gran Mal, crisis mioclónicas, clónicas o tónicas) y **no convulsivas** (ausencias típicas o ausencias atípicas).

Las crisis **parciales** son las mas frecuentes, presentan modificaciones clínicas y electroencefalográficas localizadas en una área cerebral determinada. Se clasifican en **parciales simples** que cursan sin alteraciones de la consciencia y **parciales**

Palabras claves:

Epilepsia, antiepilépticos, mecanismos básicos, crisis, modelos, neurotransmisores

complejas donde esta función se altera.

Debido a la alta incidencia y a la facilidad con la cual puede ser reproducida en animales experimentales, la epilepsia focal ha sido la mas estudiada.

Epilepsia Experimental

El desarrollo de diversos modelos experimentales ha contribuido a importantes avances conceptuales y terapéuticos. Se utilizan neuronas en cultivo, rebanadas de tejido nervioso y animales intactos.

Para la creación de estos modelos se dispone de un sinnúmero de agentes físicos y químicos que, aplicados localmente o por vía sistémica, son capaces de inducir cambios de la actividad del Sistema Nervioso Central.

Entre ellos podemos señalar:

A. Lesiones por congelación o aplicación tópica de metales.

Congelación: La congelación rápida de un área de la corteza puede desencadenar crisis focales o generalizadas. Puede provocar edema, necrosis hemorrágica, desorganización neuronal y proliferación glial.

Aplicación tópica de metales: La aplicación localizada de crema de alúmina, cobalto y ácido tungstico en el Sistema Nervioso Central desencadena la aparición de crisis cuyo tiempo de latencia, características y duración son variables de acuerdo al agente utilizado (Alvarez 1988). Este modelo es más comparable a las condiciones clínicas que los modelos agudos y permite el estudio electrocorticográfico y comportamental en animales en libre movimiento.

Las crisis provocadas por Cobalto se han asociado a disminuciones de los niveles de GABA y de su enzima de síntesis (Craig y Colasanti, 1986). También se han señalado alteraciones en la distribución de canales iónicos, los cuales alterarían la excitabilidad neuronal (Heinemann y col. 1986).

B. Estimulación eléctrica: Es uno de los primeros métodos utilizados en el estudio experimental de la epilepsia.

En ratas y ratones se pueden inducir crisis tónicas extensoras de los miembros por estimulación eléctrica. El umbral es usualmente determinado como la corriente que induce convulsiones en un 50% de las ratas (electroshock mínimo). La aplicación de intensidades supramáximas desencadena crisis en el 100% de los animales (electroshock máximo). (Upton, 1994). Ha sido clásicamente utilizado para evaluar las drogas anticonvulsivantes.

C. Kindling: La estimulación eléctrica repetitiva de diversas estructuras cerebrales (amígdala, hipocampo y diversas estructuras corticales) con corrientes de baja intensidad, aplicada diariamente, induce una disminución progresiva y permanente del umbral de crisis. Se ha propuesto como mecanismo una disminución de la inhibición mediada por el GABA quizás como consecuencia de los cambios plásticos que involucran receptores glutamatérgicos (N-Metil (-D-Aspartato:NMDA). Otros sistemas moduladores parecen estar implicados como las proyecciones noradrenérgicas a estructuras corticales. El kindling también causa cambios estructurales que proporcionan el sustrato potencial para excitación recurrente (Jefferys, 1990).

D. Estimulación sensorial: Diversas especies de animales pueden presentar crisis cuando son sometidos a estimulaciones sensoriales específicas como por ejemplo las crisis audiogénicas en ratones DBA y la epilepsia fotosensible espontánea en el Papio papio (Naquet y Meldrum, 1972).

E. Agentes químicos convulsivantes: Son muy numerosos y se han empleado desde hace mas de un siglo (Alvarez, 1988).

Pentilenetetrazol (PTZ): La administración de PTZ puede inducir crisis mioclónicas y clónicas en ratas y ratones. Se piensa que representa un modelo válido no sólo para las crisis mioclónicas generalizadas en el humano sino también para las crisis de ausencia no convulsivas.

Picrotoxina: Produce efectos similares al PTZ pero que se desarrollan mas lentamente después de la inyección.

Estricnina: Es un antagonista del receptor de la glicina y su administración provoca extensión tónica y sacudidas de músculos extensores que pueden desencadenarse por estímulos sensoriales.

Bicuculina: Es un antagonista del GABA capaz de inducir crisis convulsivas inmediatas.

Penicilina: La Penicilina es uno de los agentes más utilizados. Tiene una acción inhibitoria Gabaérgica. Provoca la aparición de crisis generalizadas 60 a 90 minutos después de su aplicación tópica cortical (Alvarez y Matute, 1972). Su administración sistémica provoca la aparición de crisis que semejan "petit mal" en gatos (Gloor, 1984). (Figura 1).

6-Hidroxidopamina: Provoca degeneración de células catecolaminérgicas, aplicada en forma tópica cortical es capaz de provocar crisis epilépticas focales, hemigeneralizadas y generalizadas (Matute y col., 1972).

Ácido Kaínico: la administración parenteral del ácido kaínico es capaz de producir convulsiones y se ha utilizado como modelo experimental de epilepsia límbica.

Las lesiones histológicas están especialmente limitadas a las interneuronas de la región hiliar y en menor grado a las neuronas del estrato oriens y radiatum (Nitecka y col., 1984)).

El NMDA y el kainato: Los agonistas de receptores de aminoácidos excitatorios cuando son dados sistémicamente en ratas y ratones inducen crisis tónicas y/o clónicas (Upton, 1994).

Los anticolinesterásicos: En general los anticolinesterásicos que atraviesan la barrera hemato-encefálica son capaces de provocar manifestaciones convulsivas. La administración de Paraoxón (metabolito activo del Parathion) administrado por vía intracarotídea es capaz de provocar en ratas (Pellet, 1987) y conejos (Alvarez, 1990) la aparición de crisis electro-convulsivas que se inician en hipocampo y luego se generalizan. (Figura 2).

Mecanismos neurofisiológicos celulares en la epileptogénesis focal

En los cuadros epilépticos paralelo a la alteración motora o conductual, encontramos

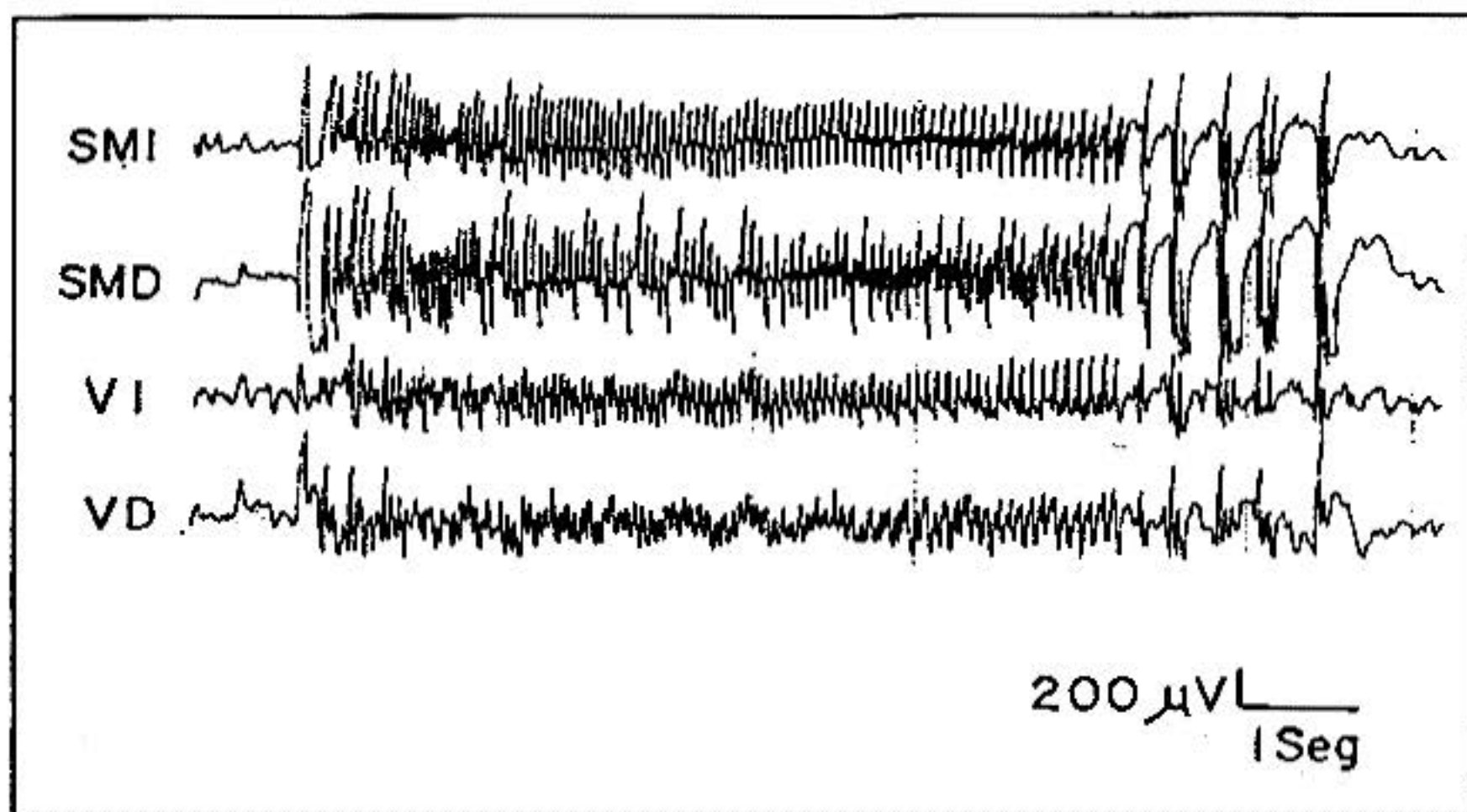


Figura 1: Crisis generalizada provocada por aplicación tópica cortical de Penicilina en una rata adulta. SMI: somato-motora izquierda, SMD: somato-motora derecha, VI: visual izquierda, VD: visual derecha.

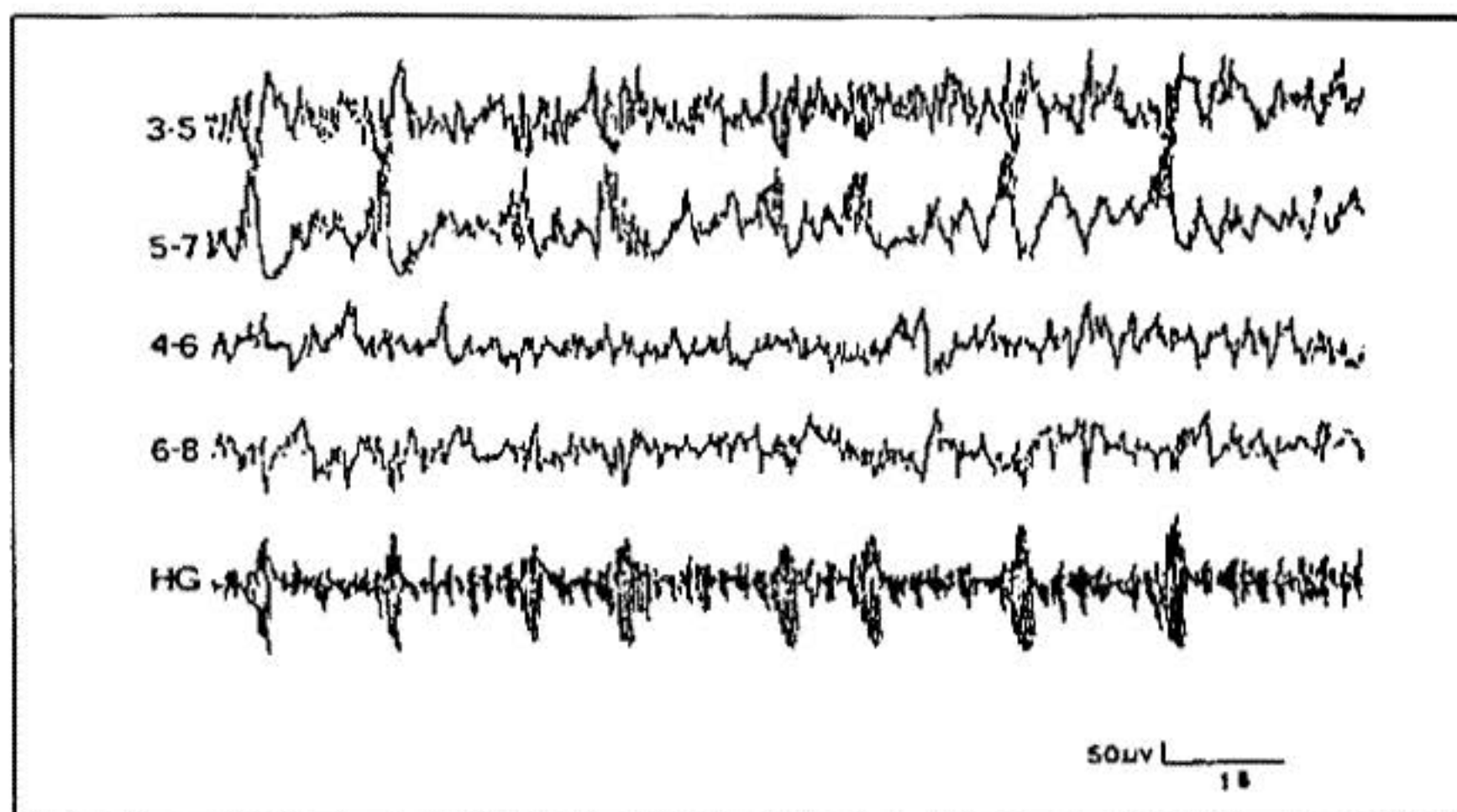


Figura 2. Efecto del Paraoxon administrado por la carótida izquierda sobre las actividades neocorticales e hipocámpicas de un conejo. 3 y 4: frontal izquierdo y derecho, 5 y 6: parietal anterior izquierdo y derecho, 7 y 8: parietal posterior izquierdo y derecho, HG: hipocampo izquierdo.

una alteración en la actividad eléctrica cerebral, tanto a nivel del registro de potenciales de campo, como a nivel de los registros intracelulares.

En el electroencefalograma encontramos descargas de tipo punta o punta-onda localizadas a un sitio de la corteza o generalizadas, dependiendo del tipo de crisis y del período en el que se realice el registro (ictal o interictal).

Propiedades intrínsecas de membrana: Coincidiendo con la descarga paroxística en el electroencefalograma, a nivel intracelular, se ha observado una depolarización de la membrana de gran amplitud (20-30 mV) y duración (50-100 ms), asociada a brotes de "spikes" de alta frecuencia. Esto es lo que se denomina **depolarización paroxística (DP)** (Matsumoto y Ajmone-Marsan, 1964; Prince, 1968). Inicialmente se interpretó como un potencial post-sináptico excitatorio gigante seguido de un potencial posterior hiperpolarizante. Actualmente se acepta que la capacidad para descargar rápidos brotes de potenciales de acción es una propiedad intrínseca de muchas neuronas (células piramidales de las regiones CA2 y CA3 del

hipocampo y células de la capa IV de corteza). Esto es debido a la presencia de canales de calcio voltaje-dependientes en sus membranas. Estos canales al ser activados por una depolarización fuerte, sostienen la depolarización, generándose brotes de potenciales de acción rápidos, mediados por canales de sodio dependientes de voltaje. Usualmente estos brotes dependientes de calcio, se terminan por hiperpolarizaciones posteriores debidas a la activación de canales de potasio, por el influjo de calcio. Estos canales proporcionan la base de actividad de marcapaso rítmico, determinada por la alternancia del influjo de calcio y eflujo de potasio a una velocidad determinada por la cinética de las hiperpolarizaciones (Jhansen y Llinás, 1984). Estos mecanismos de descargas intrínsecas parecen ser un importante factor en el establecimiento de focos epilépticos.

Sin embargo, estos mecanismos no pueden ser directamente responsables de la sincronización de las descargas epilépticas porque ésta depende de la comunicación entre neuronas y no del movimiento de iones de membranas.

Sincronización: La sincronización es

importante para la propagación, generalización y el cese de las crisis. El cerebro contiene una serie de mecanismos capaces de sincronizar neuronas. Estos incluyen las redes sinápticas y mecanismos no sinápticos.

Todas las células pueden ser reclutadas en brotes sincrónicos. Las interneuronas inhibitorias trabajan como moderadores evitando el desarrollo de las crisis. La ruptura gradual de ese mecanismo inhibitorio favorece la sincronización.

En los casos de epilepsia focal post-traumática se ha planteado que la destrucción de algunas neuronas pueda llevar a una reorganización sináptica que facilita la sincronización neuronal y el desarrollo de las crisis.

Factores no sinápticos: Entre los factores no sinápticos que afectan la excitabilidad neuronal en el foco epileptogénico podemos señalar los siguientes:

Alteraciones en el microambiente iónico: Aumentos en la concentración de K^+ extracelular y disminución en la concentración de Ca^{++} aumentan la excitabilidad neuronal.

Durante los períodos de aumento de descarga se encuentran aumentos en la concentración de K^+ extracelular. Este aumento de K^+ , a su vez, aumenta la frecuencia de descargas, constituyéndose así, en un circuito reverberante.

Las alteraciones en concentraciones de potasio y calcio que ocurren in vivo son de magnitud suficiente para inducir depolarización paroxística y potencial de campo epileptiforme in vitro (Jefferys, 1990).

La disminución de Mg^{++} extracelular provoca descargas epilépticas en hipocampo aislado (Mody y col., 1987).

Generación de brotes en axones intracorticales: Se produce durante la epileptogénesis quizás como una consecuencia de las alteraciones iónicas. Puede ser un factor importante que amplifica la excitación y favorece la transición de descargas interictales a ictales.

Papel de las células gliales: En focos experimentales provocados por cobalto o crema de alúmina siempre se observa una zona de gliosis rodeando al foco (Bello, 1972). Se ha planteado la posibilidad de que las células gliales ejerzan un papel protector en la generación de las crisis. Ellas actuarían limitando la extensión de las mismas y cuando este mecanismo falla la crisis se generalizaría.

Estos mecanismos señalados hasta ahora son responsables de las epilepsias focales. En las epilepsias generalizadas los mecanismos serían probablemente diferentes.

Penfield y Jasper (1954) propusieron que las neuronas en el diencéfalo y en el tallo cerebral jugaban un papel determinante en las crisis generalizadas. Esta idea es retomada por Gloor en 1984 en sus trabajos con inyección sistémica de Penicilina, la cual permite reproducir en gatos las crisis de ausencia. En este modelo las neuronas corticales y talámicas descargan en forma sincrónica.

Las neuronas talámicas pueden descargar en forma tónica o fásica dependiendo del potencial de reposo (Steriade y Llinás 1988). Esto depende de la existencia de canales de Calcio tipo T voltaje-dependientes los cuales están inactivados en el potencial de reposo normal y se vuelven activos cuando la membrana se hiperpolariza. La depolarización desde este nivel de hiperpolarización ocasiona la generación de un "spike" de bajo umbral con potenciales de acción dependientes de sodio cabalgando sobre su cresta. Estos brotes de descargas de las neuronas talámicas se traducen en el EEG cortical como los husos de sueño y se ha planteado que las descargas punta-onda de las crisis de ausencia tengan un origen similar a los husos, sólo que se trata de un mecanismo mas fuerte y sincronizado (Rogawski y Porter, 1990).

Neurotransmisores y epilepsia

GABA: La mayoría de los modelos

TABLA 1

DROGAS ANTIEPILEPTICAS: MECANISMOS DE ACCION Y UTILIDAD CLINICA¹

DROGAS	MECANISMOS DE ACCION	UTILIDAD CLINICA			
		Crisis Parciales	Crisis Generalizadas		
			Tónico-clónicas	Ausencias	Síndrome Lennox-Gastaut
Fenitoína	Bloquea canales de Na ⁺ y Ca ⁺⁺	+	+	-	-
Fenobarbital	Potenciación de actividad GABAérgica, bloqueo de la transmisión excitatoria	+	+	-	-
Etosuximida	Bloqueo de canales de Ca ⁺⁺	-	-	+	-
Carbamazepina	Bloqueo de canales de Na ⁺⁺	+	+	-	-
Valproato	Bloqueo de canales de Na ⁺⁺ Potenciación de actividad GABAérgica.	+	+	+	+
Benzodiazepinas	Potenciación de actividad GABAérgica.	+	+	+	+
Vigabatrina	Potenciación de actividad GABAérgica.	+	+, -		+
Gabapentina	Bloqueo de canales de Na ⁺⁺ , Potenciación de actividad GABAérgica.	+	+	+	
Lamotrigina	Bloqueo de canales de Na ⁺⁺ Disminución de liberación de glutamato.	+	+	+	+
Felbamato	Bloqueo de canales de Na ⁺⁺ y Ca ⁺⁺ . Disminución de liberación de glutamato.	+	+		+

1/Resumen de los mecanismos de acción propuestos para las drogas antiepilépticas convencionales y nuevas y su utilidad clínica de acuerdo a diferentes estudios realizados (fisher, 1993, Meldrum, 1994, Pellock, 1994, Rogawski y porter, 1990, Upton, 1994).

+: efecto antiepiléptico o anticonvulsivante; -: ningún efecto; +, -: efecto débil

experimentales de epilepsia implican la inactivación de sinapsis GABAérgicas directa o indirectamente y muchos de los antiepilépticos utilizados potencian la acción del GABA. El tejido cerebral removido de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal muestra una disminución de la glutamato descarboxilasa y de receptores GABAérgicos (Lloyd 1986). El Valproato produce aumento del contenido de GABA en regiones específicas del cerebro en animales experimentales. Parece actuar inhibiendo la GABA-alfa-oxoglutarato-transaminasa (GABA-T) causando así un aumento en el contenido de GABA presináptico (De Feudis, 1981).

Glutamato: El glutamato y el aspartato parecen jugar un papel importante en la iniciación, extensión y mantenimiento de la

actividad epiléptica.

Evidencias en modelos experimentales de epilepsia y en pacientes indican cambios en la liberación del glutamato y en la función del receptor. La evolución y propagación de las crisis puede ser modificada por inyecciones locales de antagonistas de glutamato que actúan sobre receptores NMDA y no-NMDA.

Se ha planteado la posibilidad de que los antagonistas de receptores NMDA tengan una aplicación clínica en la supresión de la epileptogénesis (por ej. administración profiláctica después de daño cerebral) debido a su capacidad de suprimir la potenciación a largo plazo y la remodelación adaptativa sináptica que parece estar estrechamente asociada al efecto antiepiléptico. (Meldrum, 1994).

Taurina: Su disminución ha sido implicada en la etiología de las convulsiones en el hombre y en animales experimentales. Modifica la evolución de focos epilépticos experimentales (Alvarez y col., 1984) y parece ser útil en el tratamiento de la epilepsia humana (De Feudis, 1981).

Drogas antiepilépticas y sus mecanismos de acción

En 1912 se sintetiza el Fenobarbital y en 1938 la Fentoína. En la actualidad disponemos de numerosos compuestos antiepilépticos: Barbitúricos, Hidantoínas, Oxazolidinedionas, Succinimidas, Acetilureas, la Carbamazepina, el Ácido Valproico y las Benzodiazepinas.

En general podemos decir que las drogas antiepilépticas actúan por uno o más de los mecanismos siguientes (Rogawski y Porter 1990):

1. Aumento de los procesos inhibitorios (principalmente mediada por el GABA).
2. Reducción de la transmisión excitatoria (particularmente mediada por glutamato).
3. Modulación de la conductancia a cationes de la membrana (Na^{++} , Ca^{++} o K^{+}). (Tabla 1).

A pesar de la gran cantidad de drogas antiepilépticas disponibles, muchos pacientes siguen siendo mal controlados (25%-30%). Por otra parte los efectos colaterales se hacen presentes en mas de la mitad de los epilépticos con el agravante que éstos están obligados a mantener su medicación por largo tiempo debido a que son pocos los casos en que una intervención quirúrgica puede representar una alternativa válida.

Esto ha llevado a la búsqueda de **nuevas drogas** en la última década. Entre estas, podemos señalar la Gabapentina, la Lamotrigina y la Vigabatrina como las mas prominentes en esta nueva generación de drogas.

Vigabatrina: Es un inhibidor irreversible de la GABA aminotransferasa (GABA-T) por lo que determina una elevación de los niveles cerebrales de GABA. Es útil para las crisis

parciales, ciertas formas de epilepsia infantil, incluyendo espasmos infantiles y crisis asociadas con Síndrome de Lennox-Gastaut (Fisher, 1993; Upton, 1994).

Gabapentina: Limita los potenciales de acción dependientes de sodio de neuronas centrales en cultivo de ratones. Aumenta la acumulación de GABA en diversas regiones del cerebro de rata y exhibe una actividad anticonvulsivante en diversos modelos animales, incluyendo los de crisis asociadas con reducciones en la transmisión mediada por GABA (Goa y col., 1993). Se han descubierto sitios específicos de unión para la (H^3) gabapentina en regiones del cerebro de rata asociadas con entradas excitatorias principales. Existen algunas evidencias de que su acción anticonvulsivante dependa de la interacción con estos sitios de unión. Es útil en el tratamiento de las crisis parciales simples y complejas y las secundariamente generalizadas (Fisher, 1993; Meldrum 1994).

Lamotrigina: Parece actuar primariamente estabilizando las membranas neuronales presinápticas a través del bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes, evitando por lo tanto la liberación de neurotransmisores excitatorios, principalmente el glutamato y aspartato (Goa y col. 1993; Fisher, 1993). También puede potencialmente inhibir la liberación de GABA, lo cual en lugar de ser beneficioso sería perjudicial (Upton, 1994). Estudios electrofisiológicos hablan también en favor de un efecto bloqueador sobre canales de sodio. Puede ser útil para el tratamiento de crisis tónico-clónico parciales o generalizadas y tal vez crisis de ausencias (Pellock, 1994).

Estas drogas están aún en etapas tempranas de su aplicación clínica y su eficacia en el tratamiento está aún por verse.

Los progresos recientes hechos en cuanto a la comprensión de la fisiopatología de las crisis epilépticas y de los mecanismos de acción de las drogas antiepilépticas convencionales y nuevas ayudará sin duda al desarrollo de tratamientos óptimos en el futuro.

Referencias

- Alvarez, A. (1988) *Ontogénese des variations des activités électro-physiologiques chez les jeunes lapins soumis à l'action du paraoxon. Thèse présentée pour l'obtention du Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie. Paris.*
- Alvarez, A. (1990) *Estudio ontogénico de las variaciones de la actividad eléctrica cerebral en el conejo sometido a la acción del Paraoxon. Trabajo de Ascenso a la categoría de Profesor Asociado. U.C.V.*
- Alvarez, A., Marcano de Cotte, D., Pérez, J.R., Requena, M.A., Vallecalle, E., Drujan, B.D. (1984) *Taurina and Penicillin-Induced Epileptic Activity. J. Neuroscience Res., 11, 187-192.*
- Alvarez, A., Bello, G., Matute, M. (1972) *Efecto de dos benzodiazepinas sobre focos epilépticos provocados por Penicilina. Archivo Venezolano de Psiquiatría y Neurología, 18, 17-23.*
- Bello, G., Alvarez, A., Matute, M., Requena, M., Gómez, R. (1971) *Foco secundario provocado por la acción tóxica del cobalto a nivel cortical en la rata. Acta Científica Venezolana, 22, 40.*
- Craig, C.R., Colasanti, B.K. (1986) *GABA receptors, lipids and gangliosides in cobalt epileptic focus. Advances in Neurology, 44, 379-391.*
- De Feudis, F.V. (1981) *Amino acid neurotransmitters. TINS, 4, XIII-XV.*
- Fisher, R.S. (1993) *Emerging antiepileptic drugs. Neurology, 43, 812-820.*
- Gloor, P. (1984) *Electrophysiology of generalized epilepsy. In Electrophysiology of Epilepsy. (P.A. Schwartzkroin, H.V. Wheal Eds.) pp. 109-136. Academic Press London.*
- Goa, K.L., Rost, S.R., Chrisp, P. (1993) *Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs, 46, 152-176.*
- Heinemann, U., Konnerth, A., Pumain, R., Wadman, W.J. (1986) *Extracellular calcium and potassium changes in chronic epileptic brain tissue. Advances in Neurology, 44, 641-661.*
- Jahnsen, H., Llinás, R. (1984) *Ionic basis for the electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurons in vitro. J. Physiol (Lond), 349, 227-247.*
- Jefferys, J.G.R. (1990) *Basic mechanisms of focal epilepsies. Experimental Physiol., 75, 127-162.*
- Lloyd, K.G., Bossi, L., Morselli, P.L., Munari, C., Rougier, M., Loiseau, H. (1986) *Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. Advances in Neurology, 44, 1033-1044.*
- Matsumoto, H., Ajmone-Marsan, C. (1964) *Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. Experimental Neurology, 9, 286-304.*
- Matute, M., Alvarez, A., Bello, G. (1972) *Efectos epileptógenos provocados por la 6-hidroxidopamina. Archivo Venezolano de Psiquiatría y Neurología, 18, 79-92, 1972.*
- Meldrum, B.S. (1994) *The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. Neurology, 44 (Suppl 8), S14-S23.*
- Mody, I., Lambert, D.C., Heinemann, U. (1987) *Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. J. Neurophysiol, 57, 869-887.*
- Naquet, R., Meldrum, B.S. *Photogenic seizures in baboons. In Experimental Models Epilepsy (D.P. Purpura, J.K. Penry, D.B. Tower, D.M. Woodbury, R.D. Walter Eds.), pp. 373-406.*
- Nitecka, L. (1984) *Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. II. Histopathological sequelae. Neuroscience, 13, 1073-1094, 1984.*

Pellet, M.H. (1984) Effets d'un anticholinestérasique irréversible, le paraoxon, sur les systèmes cholinergiques de l'hippocampe. Thèse présentée pour l'obtention du Diplôme de Docteur de 3e cycle. Université Pierre et Marie Curie. Paris.

Pellock, J.M. (1994) The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology*, 44 (Suppl 8), S29-S34.

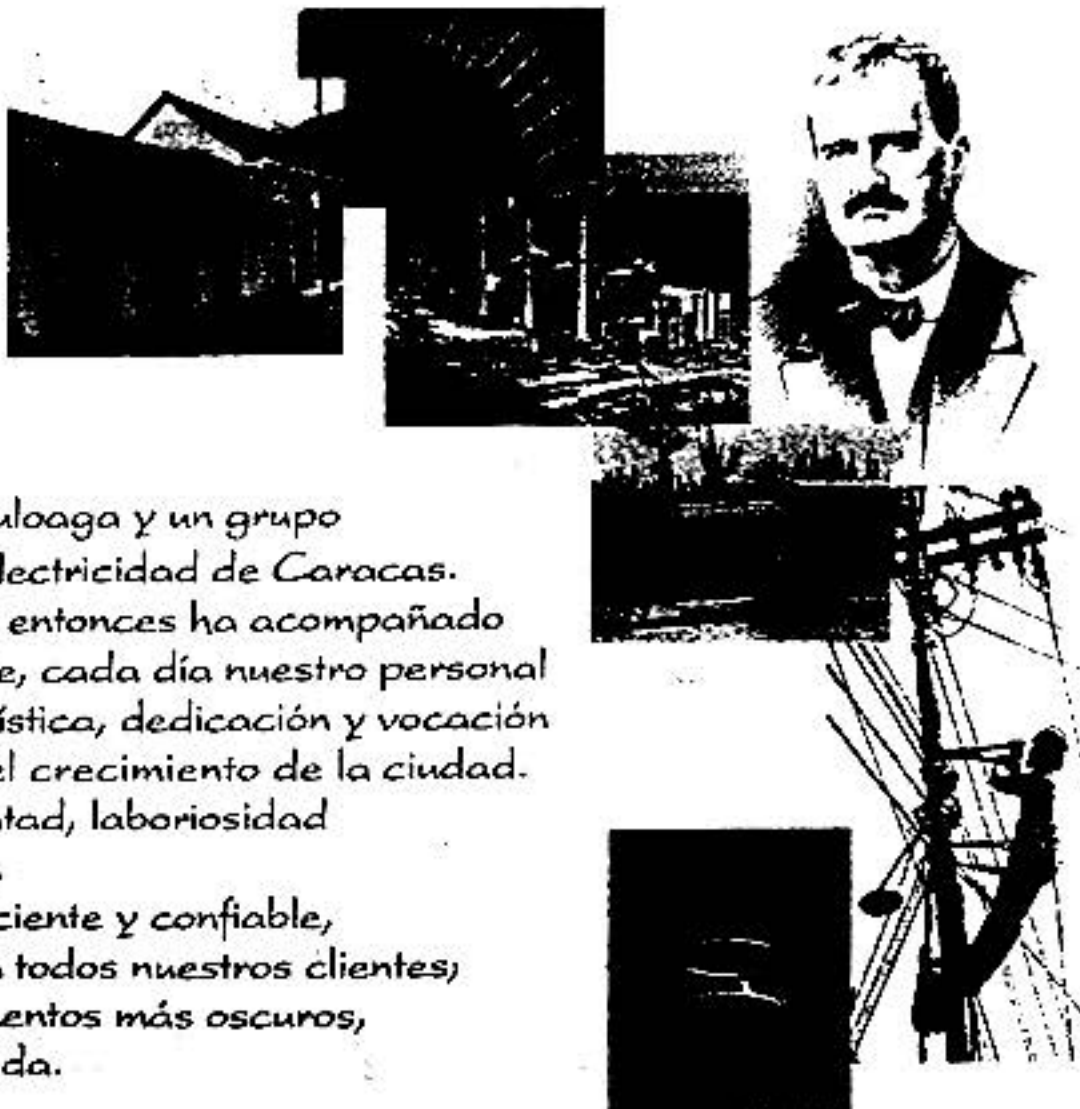
Penfield, W., Jasper, H. (1954) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown and Co. Boston.

Prince, D.A. (1968) The depolarization shift in «epileptic» neurons. *Experimental Neurology*, 21, 467-485.

Rogawski, M.A., Porter, R.J. (1990) Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacological Rev.*, 42, 223-285.

Steriade, M., Llinás, R.R. (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.*, 68, 649-742.

Upton, N. (1994) Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. *TIPS*, 15, 457-462.

Hace cien años Ricardo Zuloaga y un grupo de visionarios fundaron La Electricidad de Caracas. Una idea luminosa que desde entonces ha acompañado los caraqueños. Cada instante, cada día nuestro personal ha mantenido encendida su mística, dedicación y vocación de trabajo acompañando en el crecimiento de la ciudad. Siempre respaldando la voluntad, laboriosidad e iniciativa de los caraqueños. Hoy, a través del servicio, eficiente y confiable, renovamos el compromiso con todos nuestros clientes, tratando que, aún en los momentos más oscuros, haya siempre una luz encendida.