

Neurofarmacología de un nuevo modelo de epilepsia parcial: el síndrome de abstinencia al GABA

Simón Brailowski*

Resumen

En este trabajo describiremos las características anatómicas, conductuales, electrofisiológicas y neurofarmacológicas de un nuevo modelo de epileptogénesis focal, el síndrome de abstinencia al GABA (SAG). Se trata de un modelo novedoso no sólo por su forma de inducción y por sus características electroclínicas, sino también por las implicaciones fisiopatológicas que representa.

Se describirán brevemente los efectos de la manipulación de las concentraciones intracorticales del GABA en el mandril fotosensible y en la rata con *kindling* amigdalino y mostraremos cómo el aumento en estas concentraciones es capaz de inducir potentes efectos antiepilépticos y cómo el descenso brusco de las mismas puede inducir la aparición de fenómenos paroxísticos. A continuación, se examinará más en detalle la fenomenología electroclínica de este cuadro epileptógeno de abstinencia al GABA. Se demostrará que se trata de un fenómeno dependiente de receptores al GABA tipo A y que un cuadro similar puede ser inducido *in vitro* en rebanadas de hipocampo. Finalmente, propondremos al SAG como un modelo útil para estudiar no sólo fenómenos plásticos en el seno del SNC sino también como un modelo de epilepsia intratable en el cual es posible evaluar anticonvulsivos potenciales.

Palabras clave: Epilepsia, GABA, corteza cerebral, anticonvulsivos, plasticidad.

Summary

In this work, we will describe the anatomical, behavioral, electrophysiological and neuropharmacological characteristics of a new model of focal epileptogenesis, the GABA-withdrawal syndrome (GWS). This particular model is original both because the manner in which is induced, its electroclinical features, and because the physiopathological implications it represents.

We will briefly describe the anticonvulsant effects of chronic, intracortical GABA infusions both in photosensitive baboons and in amygdala kindled rats, and show how the interruption of these infusions lead to the appearance of paroxysmal activity localized at the infusion sites. We will then describe more in detail this GWS, and show its dependency on GABA A receptor function. Furthermore, this GWS can be induced in hippocampal slices. Finally, we will propose the GWS as a useful model to study plastic phenomena in the brain and as a model of intractable epilepsy where screening of potential anticonvulsant agents will be feasible.

Keywords: Epilepsy, GABA, cerebral cortex, anticonvulsants, plasticity.

Introducción

La prevalencia de síndromes epilépticos se ha reportado variar entre 6.6 por 1000 habitantes en la ciudad de Rochester (período 1935-1967) a 57 por 1000 en una comunidad tropical de Panamá.¹ Cerca del 20 por ciento de estos casos presenta cierta resistencia al tratamiento anticonvulsivo, por lo que resulta de importancia el contar con nuevos modelos experimentales de epileptogénesis en los cuales ensayar antiepilépticos potenciales. En el curso de una investigación

sobre la relación entre el ácido gama-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibidor predominante del sistema nervioso central (SNC) de los vertebrados, y la epilepsia, descubrimos un fenómeno de hiperexcitabilidad cortical consecutivo al tratamiento crónico, localizado con esta sustancia en un modelo de epilepsia refleja generalizada de origen genético. Tanto en monos como en ratas, epilépticos o no epilépticos, se constató la aparición de un "Síndrome de abstinencia al GABA (SAG)" poco tiempo después de suspender la infusión intracerebral con este aminoácido.

* Laboratorio de Neurofarmacología, Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

Identificación de sitios críticos para la regulación de la excitabilidad cerebral

El modelo experimental utilizado en los estudios iniciales fue el *Papio papio* fotosensible. Estos primates provenientes de Senegal muestran signos de epilepsia generalizada cuando se les estimula con flashes a una frecuencia vecina a los 25 Hz. Dependiendo del grado de fotosensibilidad, se pueden observar desde mioclonías de los párpados hasta crisis tónico-clónicas de tipo gran mal. Esta conducta se asocia con descargas paroxísticas que se expresan en forma particularmente intensa y temprana en las regiones fronto-rolándicas de ambos hemisferios cerebrales, sitios generadores de la actividad anormal. Estas descargas fronto-rolándicas (áreas 4 y 6) preceden siempre a las mioclonías.

Experimentos de farmacología sistémica en estos animales han mostrado que todos aquellos fármacos que interfieren con la transmisión GABAérgica facilitan la fotosensibilidad, mientras que todos aquellos que la favorecen tienen efectos anticonvulsivos.²

Con objeto de investigar el papel del GABA a nivel de esta corteza fronto-rolándica en particular, realizamos experimentos en los que se elevó la concentración extracelular del GABA en forma circunscrita, en animales fotosensibles y no fotosensibles. En los animales naturalmente fotosensibles, la infusión crónica, bilateral de GABA (100 μg , μl) mediante minibombas osmóticas produjo un bloqueo completo tanto de los signos clínicos como electrográficos de fotosensibilidad. Las infusiones bilaterales del vehículo (solución salina) no tuvieron ningún efecto. Con fines comparativos, efectuamos estas infusiones en cuatro regiones diferentes de la corteza cerebral: la corteza occipital, la corteza motora, el área premotora y la corteza prefrontal. Sólo las infusiones de GABA en la corteza occipital (visual) y en la motora tuvieron estos efectos de bloqueo completo del síndrome fotosensible. Las infusiones en el área seis (premotora) mostraron efectos anticonvulsivos parciales y las infusiones en el área prefrontal no tuvieron ningún efecto antiepiléptico.^{3,4}

Estos resultados indican que, en este modelo de epilepsia generalizada refleja, existen áreas críticas para la regulación de la excitabilidad cerebral: la corteza visual juega un papel "permissivo" mientras que la corteza motora tiene un papel "ejecutivo" para la expresión del síndrome fotosensible. Se han identificado áreas semejantes tanto para la epileptogénesis como para los efectos anticonvulsivos en el cerebro de la rata.^{5,6}

El síndrome de abstinencia al GABA (SAG), en el mono

En todos los monos, fotosensibles o no, en los que se administró el GABA constatamos la aparición de focos de actividad paroxística en el sitio de infusión al día siguiente de haber cesado el tratamiento. Independientemente del área infundida, la cánula de infusión utilizada también como electrodo de

registro mostraba la presencia de poliespigas y de actividades en forma de espiga-onda, que en el caso de la corteza motora, se correlacionaba con la aparición de mioclonías de las porciones distales del miembro inferior. El SAG de las áreas premotora, prefrontal y occipital no se acompañó de signos conductuales. El SAG en el *Papio* tuvo una duración de 3 a 5 días, después de los cuales desapareció. En el caso de las infusiones del área motora y de la corteza occipital en *Papios* epilépticos, la fotosensibilidad comenzó a reaparecer de 2 a 4 días después del fin del tratamiento con el GABA, de tal manera que en las fases finales del SAG, coexistían en el mismo animal una epilepsia generalizada (la fotosensibilidad) con una parcial (el SAG). Este fenómeno de coexistencia de dos formas de epilepsia en un mismo sujeto podría relacionarse a la resistencia de algunos síndromes epileptógenos a la terapia convencional.

En el caso de los monos no fotosensibles, el SAG no indujo una susceptibilidad a la estimulación luminosa intermitente.

El SAG en la rata con "kindling"

Con objeto de verificar los efectos anticonvulsivos de las infusiones intracorticales de GABA, ensayamos el mismo procedimiento realizado en el *Papio* esta vez en el modelo del "kindling" amigdalino en la rata, un modelo de epilepsia parcial secundariamente generalizada. En este modelo, la estimulación eléctrica iterativa produce la aparición progresiva de actividad convulsiva. En animales que presentaban un estadio 5 (crisis generalizadas con pérdida del equilibrio) estable, la infusión intracortical bilateral (región somatomotora) de GABA disminuyó la intensidad de las crisis motoras, sin afectar la duración de la postdescarga amigdalina.⁷ Estos efectos se interpretaron como una acción del GABA sobre la expresión motora de las crisis sin afectar la actividad del foco de origen de dicha actividad (la amígdala).

En estas ratas también pudimos constatar al cese de la infusión del GABA, la aparición de un SAG. Este SAG se presentó en ambas cortezas somatomotoras, dado que la infusión del GABA fue bilateral.

El SAG en la rata no epiléptica

La aparición de un SAG después de la infusión crónica de GABA pudo confirmarse en ratas no epilépticas, y después de infusiones unilaterales del aminoácido tanto a nivel de la corteza cerebral como del sistema límbico. Es interesante subrayar que utilizando la misma dosis y el mismo régimen de administración que los empleados para inducir el SAG cortical, el SAG límbico, tanto a nivel del hipocampo como de la amígdala, fue menos duradero que a nivel cortical. En ambas estructuras subcorticales, éste nunca persistió por más de 12 horas.⁸ Estos hallazgos muestran que la susceptibilidad a la epileptogénesis varía de acuerdo al estímulo desencadenante (en otras palabras, al modelo de epilepsia): si bien es cierto que el sistema límbico muestra una susceptibi-

lidad extrema a los efectos de la estimulación eléctrica, lo es menos para la expresión del SAG.

Relación entre duración del tratamiento con GABA y el SAG

Con objeto de determinar la posible relación entre la duración del tratamiento y los efectos de su supresión, se realizó un estudio enfocado específicamente a analizar la relación entre tiempo de infusión con el GABA y la latencia y la duración del fenómeno paroxístico consecutivo. Para ello, se preparó a los animales con cánulas intracorticales en ambas cortezas somatomotoras (región correspondiente a la pata posterior) y de electrodos epidurales de registro. En todos los casos, se hizo la infusión de GABA en el lado izquierdo y de solución salina (el vehiculo) en el derecho. Los registros EEG se hacían de ambos lados del cerebro, con fines comparativos.

Se realizaron infusiones que iban desde 3 horas hasta dos semanas, usando una dosis de GABA de 100 $\mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{hora}$ o de salina (1 μhr). Observamos que para aquellas infusiones que duraban entre 6 y 24 horas, la latencia de aparición del SAG fue de entre 50 y 60 minutos en promedio, mientras que la duración de las espigas epilépticas fue de entre 90 y 170 horas. En 8 animales en los que se infundió el GABA a la misma dosis durante 3 horas no se observó ningún SAG.⁹ En grupos de ratas en los que se administró el GABA durante 3, 5, 7 y 14 días, la latencia de inicio de la actividad epiléptica fue de entre 10 a 25 minutos, mientras que la duración del SAG fue de entre 10 y 40 horas. Así, aparece una relación inversa entre tiempo de infusión del GABA y la latencia y la duración del SAG: a tiempos de infusión más cortos corresponde un SAG de latencia y duración largas. No sabemos aún las razones de esta relación, pero pudiera estar ligada a los efectos histológicos de la infusión, consistentes básicamente en una reducción de la población celular en el sitio de implantación de la cánula.

En experimentos más recientes, hemos variado el ritmo de infusión del GABA así como su concentración. La infusión del aminoácido utilizando un flujo constante de 3 μhr redujo considerablemente el tiempo de infusión necesario para inducir el SAG. Ratas en las que se infundió la mitad de la concentración utilizada previamente (50 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) por 30 min presentaron un SAG típico de cerca de 7 días de duración (Almeida y Brailowsky, en preparación) mientras que 15 min de infusión resultaron ineficaces para la inducción del síndrome.

Patrones electrográficos del SAG

Nos llamó la atención que tanto para SAG cortos (algunas horas) como para largos (varios días), la evolución temporal de los cambios electrográficos seguía una misma morfología. Observamos 3 tipos de patrones EEG: el patrón que denominamos I, constituido por actividades en forma de espiga-onda única, de 200 a 700 μV de amplitud y a una frecuencia de 0.5 a 3 cps. El patrón II, constituido por elementos en forma de

espiga onda seguidos de poliespigas de alta frecuencia. En sus fases iniciales, estos dos patrones se acompañaron de mioclonías de la pata posterior contralateral. Finalmente, el patrón III formado por espigas que se propagan a las áreas homólogas del hemisferio contralateral, en forma de crisis de varios segundos de duración, acompañadas de inmovilidad del animal y, ocasionalmente, de las llamadas "sacudidas de perro mojado", indicativas de una posible propagación de la actividad anormal a estructuras hipocámpicas.¹⁰

En la mayoría de los casos, el SAG se inicia con el patrón I, el cual predomina también a partir del segundo día y hasta el final. Los patrones II y III se observan en general entre la primera y la cuarta hora del SAG y son raros después de 10 a 12 horas de iniciado el rebote epiléptico. En todos los casos, el final del SAG se anunciaba como la desaparición de la actividad anormal durante la vigilia y el sueño de movimientos oculares rápidos, y su reaparición durante el sueño de ondas lentas, tanto para los SAG cortos como para los largos.

Efectos de la infusión crónica de GABA sobre la actividad de la descarboxilasa del glutamato

Se estudiaron los efectos de las infusiones crónicas intracorticales del aminoácido sobre la actividad de la enzima de síntesis del GABA, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), en colaboración con Ricardo Tapia, Patricia Salazar y Teresa Montiel. Los resultados muestran una reducción de aproximadamente 40 por ciento en la actividad de la GAD, tanto en ausencia como en presencia del cofactor, el fosfato de piridoxal, a nivel del sitio de infusión con el aminoácido. Estos efectos se observaron en animales tratados por 6 y 24 horas con GABA (100 $\mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{hr}$), siendo menos marcados en ratas tratadas por 2 horas. En muestras de tejido cortical contralateral y de ambas cortezas occipitales (sitios no tratados), no se encontraron modificaciones significativas de la actividad enzimática. Estos resultados indican que existen cambios regulatorios en el aparato enzimático del GABA a consecuencia del aumento en la concentración del producto. Se está estudiando la cinética de estos cambios, tanto en el sentido de la disminución de la síntesis (down-regulation) como de la recuperación de los niveles enzimáticos una vez suspendida la infusión el aminoácido y su relación con el fenómeno paroxístico.

Cambios histológicos locales y a distancia inducidos por el SAG

El análisis histológico del SAG ha mostrado cambios locales, a nivel del sitio de infusión, así como en aquellas estructuras que reciben proyecciones de la zona cortical infundida. A nivel local, se encontró una despoblación neuronogal en las áreas más próximas a la cánula de infusión. En las zonas más alejadas (0.5 a 0.8 mm) se apreció una zona de gliosis, visible con la tinción de Nissl (violeta de cresilo) y más claramente

con la inmunocitoquímica (anticuerpos anti-GFAP) tiñendo los astrocitos reactivos que expresan la proteína ácida fibrilar característica de estas células.

En la zona talámica de proyección de la corteza motora (núcleo del grupo ventro-medial y reticular) se observaron cambios glióticos cuya localización variaba de acuerdo al área cortical que había mostrado actividad paroxística. Pensamos que estos cambios se deben a la liberación de aminoácidos excitadores a partir de las terminales córtico-talámicas. Existe evidencia de que estas fibras corticofugas son glutamatergicas, y se ha descrito¹⁴ que el aumento en la concentración de agonistas del glutamato se acompaña de efectos neurotóxicos. En otros modelos de epilepsia cortical focal se han descrito lesiones a nivel talámico² así como los efectos protectores de estos cambios degenerativos por medio de antagonistas del receptor al NMDA (*n*-metil-*d*-aspartato) como son la ketamina y el MK-801.¹⁵ La posibilidad de que los cambios a distancia observados en el SAG se deban a mecanismos similares puede ser probada mediante la administración de dichos antagonistas en animales que presenten un SAG. Por otra parte, parece necesaria una cierta duración e intensidad de la actividad paroxística cortical para inducir cambios a nivel talámico: SAG cortos no inducen fenómenos glióticos más allá del sitio de infusión.

Cambios metabólicos inducidos por el SAG

Los cambios a distancia producidos por el SAG cortical han podido ser observados también por medio de la técnica de la 2-desoxiglucosa (2-DG) radiactiva.¹⁴ Mediante esta técnica es posible estudiar el metabolismo glucídico cerebral ya que la 2-DG se acumula en el sitio de su utilización. Así, las áreas cerebrales más activas acumularán más 2-DG, la cual puede ser visualizada mediante autoradiografía. De esta manera hemos observado un aumento significativo en el consumo local de glucosa (3 a 5 veces en relación al control) no sólo del área cortical involucrada en la generación de actividad paroxística, sino también en la zona talámica ipsilateral de proyección de dicha área cortical (núcleo posterior oralis, ventro-postero-lateral, central lateral, ventro-lateral y reticular) en animales sacrificados 60 min. después de haberse iniciado el SAG. Estas regiones hipermetabólicas corresponden con las áreas de gliosis que encontramos en animales sacrificados 10 días después de haberse interrumpido la actividad paroxística.

Cambios microfisiológicos durante el SAG

Con Silva-Barrat y colaboradores,¹⁵ realizamos experimentos *in vitro* en rebanadas de corteza cerebral obtenidas de ratas que presentaban *in vivo* un SAG clínico (mioclonias unilaterales) o eléctrico (espigas en el sitio de infusión). A partir de

estas rebanadas, se analizaron en registro intracelular las neuronas situadas en la vecindad del sitio de infusión.

La estimulación eléctrica de la sustancia blanca situada en el mismo plano columnar del sitio de registro indujo, en todas las células analizadas, despolarizaciones paroxísticas acompañadas de trenes de potenciales de acción de alta frecuencia. Estas actividades son las llamadas despolarizaciones paroxísticas gigantes o PDS (paroxysmal depolarization shift) y se han considerado como una característica de células epilépticas.¹⁶ Cuando la estimulación eléctrica era de menor intensidad, se obtenían potenciales post-sinápticos excitadores (PPSE) de gran amplitud.

En estas rebanadas se encontró una población de neuronas que presentaban, además de los PDS inducidos sinápticamente, trenes de potenciales de acción de alta frecuencia provocados por la inyección intracelular de corriente. Estas neuronas con capacidades intrínsecas para la generación de PDS se diferenciaron de las otras (i. e. aquellas en las que los PDS sólo podían ser producidos por estimulación sináptica) en: a) presentar potenciales voltaje-dependientes (PPSE que aumentaban por hiperpolarización y disminuían por despolarización), b) presentar PDS calcio-dependientes: la sustitución del calcio del medio por cobalto produjo la desaparición de los trenes de potenciales de acción de alta frecuencia inducidos por corriente para dar paso a potenciales únicos, y c) una mayor tolerancia a los efectos hiperpolarizantes del GABA aplicado al baño en el que se mantenían a las rebanadas. Esta tolerancia se manifestó como una DE50 (concentración efectiva 50) 50-100 veces mayor para estas células que para las neuronas con PDS sinápticos usando la isoguvacina, agonista específico de los receptores GABA-A.

Existe aún controversia sobre el papel de la activación sináptica versus la existencia de neuronas de tipo "marcapaso" en la producción de actividades de tipo epiléptico. Existe una escuela que propone que la actividad epiléptica (PDS) es producida por PPSE "gigantes", caracterizados por un aumento de 5 a 10 veces en la conductancia sináptica en relación a PPSE normales.^{17,18} Estos PPSE gigantes activarían un mayor número de neuronas estableciendo un circuito reverberante de actividad anormal. Los PDS "endógenos" dependerían de propiedades membranales especiales de la neurona.¹⁹

Por otra parte, Wong y colaboradores²⁰ han propuesto que los PDS observados en la mayoría de los modelos de epilepsia provienen de corrientes cálcicas (excitadoras) dendríticas voltaje-dependientes.

Schwindt y Crill²¹ observaron estas corrientes a nivel de la médula espinal, en células capaces de generar descargas en trenes. Estos potenciales cálcicos gigantes pueden, entonces, ser otro marcador de neuronas epilépticas.

La tolerancia al GABA que encontramos en las células que estuvieron expuestas crónicamente al aminoácido puede deberse a una desensibilización de los receptores producida por la exposición prolongada al GABA, aunque no sabemos si

ésta se deba a una disminución en el número de receptores o en su afinidad por el GABA, o incluso a un aumento en los mecanismos de recaptación.²² Otra posibilidad más sería que la tolerancia a los efectos del GABA estuviera relacionada con un aumento en la concentración intracelular de calcio, el cual podría disminuir la sensibilidad del receptor en forma directa²³ o a través de cambios en el estado de fosforilación del mismo, que también dependen en parte del calcio interno.²⁴

Neurofarmacología del SAG

Experimentos enfocados a determinar el papel de los dos principales subtipos de receptor al GABA, el GABAA y el GABAg, indicaron que el SAG es un fenómeno dependiente de los primeros. Las pruebas que apoyan esta afirmación son farmacológicas: por una parte, la demostración de que es posible inducir un SAG empleando infusiones localizadas de isoguvacina, un agonista GABAA específico,²⁵ y por la otra, la constatación de que los agonistas específicos del receptor GABAB (baclofen) no sólo no inducen un SAG, sino que por el contrario, inducen *per se* la aparición de actividad paroxística en el sitio de inyección cortical. Además, antagonistas GABAg (faclofen) no tienen ningún efecto sobre el SAG.²⁶

Aunque preliminares, los estudios farmacológicos del SAG utilizando agentes anticonvulsivantes muestran resultados sorprendentes. Ante todo, es necesario enfatizar que la responsividad del SAG a los diferentes fármacos anticonvulsivos, administrados por vía sistémica, varía de acuerdo al tiempo de evolución de la actividad paroxística. Así, hemos encontrado que el SAG es extraordinariamente resistente a los anticonvulsivos usados clínicamente (fenitoina, barbitúricos, etosuccinida, valproato, carbamazepina, etc.) e incluso al fármaco de elección en casos de estatus epiléptico: el diazepam. Dosis que van hasta 15 mg/kg I.P. de esta benzodiazepina no han afectado la frecuencia de descarga del foco epiléptico, a pesar de que el animal se halle profundamente sedado. Incluso el pentobarbital a dosis anestésicas (35 mg/kg) no ha modificado significativamente la frecuencia del foco de descarga cortical. Así, nos encontramos ante un modelo de epilepsia intratable en el cual es posible ensayar nuevos fármacos anticonvulsivos.

A partir del segundo día del SAG la responsividad cambia, y se empiezan a observar efectos anticonvulsivos cuando se administran fármacos antagonistas del receptor al NMDA como la ketamina, el amino-fosfonohexanoato (APH) y el MK-801, o benzodiazepinas como el clonazepam.

En estudios recientes, hemos ensayado un anticonvulsivo de síntesis nacional, la hidroxietil-propionamida o HEPP. Este compuesto ha sido capaz de disminuir significativamente la frecuencia de descarga del foco epiléptico cuando se administra en la primera hora después del inicio de la actividad paroxística, mas ha sido ineficaz cuando se administra en el segundo o tercer día de iniciado el SAG²⁷ No se conoce hasta la fecha el o los mecanismos de acción de este compuesto.

En este contexto, es necesario mencionar que la actividad paroxística focal característica del SAG puede ser inhibida si la infusión local del GABA es reiniciada,²⁴ así sea en las fases iniciales del síndrome.

En estudios relacionados, mostramos que la taurina, otro aminoácido con efectos inhibidores sobre la actividad cortical,²⁸ no fue capaz de inducir fenómenos de abstinencia cuando se suspendió su infusión crónica intracortical. Los mismos resultados negativos se obtuvieron con infusiones crónicas con glicina, a concentraciones equivalentes y por tiempos de infusión comparables a los del GABA. La taurina no mostró efectos inhibitorios sobre el SAG.¹⁰

Inducción de un SAG *in vitro*

En colaboración con García-Ugalde, Galarraga y Vargas, se han iniciado estudios orientados a reproducir el fenómeno de hiperexcitabilidad neuronal consecutiva a la supresión de tratamientos crónicos con GABA en rebanadas de hipocampo de rata. Esta es una preparación frecuentemente empleada en el estudio experimental de la epilepsia por la facilidad con la que se pueden reconocer sus elementos anatómicos (neuronas piramidales de las áreas CA1 y CA3) y sus vías de llegada y salida. Por otra parte, dada la gran incidencia de epilepsia del lóbulo temporal (psicomotora), su estudio es de importancia clínica.

En rebanadas incubadas en GABA (1 y 10 mM) por 60 o 120 min., se constató la aparición de hiperexcitabilidad neuronal caracterizada por un aumento importante de la respuesta de campo de las neuronas piramidales del área CA1 a la estimulación aferente (colaterales de Schaffer), así como una abolición de la inhibición recurrente mediada por el GABA y evaluada mediante el paradigma de la estimulación pareada.²⁵

Estos experimentos demuestran la posibilidad de inducir el SAG completamente *in vitro*, lo cual facilitará considerablemente el análisis neuroquímico y neurofarmacológico de este síndrome sin la limitación de contar con muestras pequeñas de tejido epiléptico por una parte, y por la otra, de poder realizar experimentos de cernimiento de anticonvulsivos potenciales más rápidamente.

Conclusiones

Desde el punto de vista clínico, el SAG recuerda varios cuadros observados en el humano:

1) Un cuadro de status epiléptico focal (actividad paroxística continua).

2) Un síndrome de epilepsia parcial continua (síndrome de Kojewnikow), caracterizado por descargas focales asociadas a mioclonos y a descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (los llamados "PLEDS").

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SAG se encuentra relacionado con todos aquellos síndromes caracterizados por alteraciones de la transmisión inhibitoria y se asemeja a

otros modelos de epileptogénesis inducida por bloqueadores del GABA, como la bicuculina o la picrotoxina. Ambos modelos se acompañan de hiperexcitabilidad neuronal, de hipermetabolismo glucídico y de cambios neuropatológicos compatibles con excitotoxicidad.

Desde el punto de vista neurofarmacológico, el SAG constituye un fenómeno dependiente de receptores GABA A, que se acompaña de disminución en la actividad de síntesis de la GAD y de tolerancia a agonistas específicos de este receptor (la isoguvacina). Por otra parte, la reactividad farmacológica del SAG varía con el tiempo de evolución: extremadamente resistente en las primeras 24 horas, y sensible a benzodiazepinas después.

El SAG puede relacionarse a síndromes de carencia o abstinencia semejantes a los que se observan después de suspender bruscamente la administración prolongada de sustancias como los barbitúricos, las benzodiazepinas o el alcohol, sustancias que se caracterizan por facilitar la transmisión GABAérgica.

Finalmente, el SAG ofrece oportunidades extraordinarias para investigar los cambios plásticos neurogliales que ocurren a consecuencia de modificaciones en los niveles del neurotransmisor inhibitorio predominante del SNC: el GABA.

Agradecimientos

Parte de los datos aquí reportados se obtuvieron con la colaboración de R. Naquet, C. Silva-Barrat C, Menini (CNRS, Francia), M. Vergnes y C. Marescaux (INSERM, Francia), Teresa Montiel, Guillermina García-Ugalde y Daniel Almeida (IFICE, UNAM). Estos estudios fueron apoyados, parcialmente, por donativos de DGAPA-UNAM y del CONACYT, México.

Referencias

1. Wyllie E. The treatment of epilepsy. 1993. Page.
2. Brailowsky S, Silva-Barrat C, Menini C, Riche D, Naquet R. Anticonvulsant effects of intracortical chronic infusion of GABA in generalized epilepsy. En: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R, (eds). Generalized epilepsy: neurobiological approaches. Boston: Birkhauser, 1990; 126.
3. Brailowsky S, Menini C, Silva-Barrat C, Naquet R. Epileptogenic gamma-aminobutyric acid withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. Neurosci. Lett. 1987; 74: 75.
4. Brailowsky S, Silva-Barrat C, Menini C, Riche, D, Naquet R. Effects of localized, chronic GABA infusions into different cortical areas of the photosensitive baboon Papio papio. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1989; 72:147.
5. Gale K. Mechanisms of seizure control mediated by γ aminobutyric acid: role of the substantia nigra. Fed. Proc. 1985; 44:2414.
6. Gale K. GABA and epilepsy; basic concepts from preclinical research. Epilepsia 1992; 33: S3.
7. Fukuda H, Brailowsky S, Menini C, Silva-Barrat C, Riche D, Naquet R. Anticonvulsant effects of intracortical, chronic infusion of GABA in kindled rats: focal seizures upon withdrawal. Exp Neurol. 1987; 98:120.
8. Le Gal la Salle G, Brailowsky S, Menini C, Naquet, R. Local asymptomatic status epilepticus induced by withdrawal of GABA infusion into limbic structures. Exp. Neurol. 1988;101: 411.

9. Brailowsky S, Kunimoto M, Menini C, Akai-Barrat C, Naquet, R. The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. Brain Res. 1988; 442:175.
10. Brailowsky S, Kunimoto M, Silva-Barrat C, Menini C, Naquet, R. Electroencephalographic study of the GABA-withdrawal syndrome in rats. Epilepsia 1990; 31: 369.
11. Olney JW, Ho OL, Rhee, V. Cytotoxic effects of acidic and sulphur-containing amino acids on the infant mouse central nervous system. Exp. Brain Res. 1971;14: 61.
12. Collins RC, Olney JW. Focal cortical seizures cause distant thalamic lesions. Science 1982; 218:177.
13. Clifford DB, Zorumski CF, Olney JW. Ketamine and MK-801 prevent degeneration of thalamic neurons induced by focal cortical seizures. Exp. Neurol. 1989;105: 272.
14. Menini C, Mraovitch S, Calando Y, De la Sayette V, Silva-Barrat C, Brailowsky S, Seylaz J. Metabolic anatomy of the focal epilepsy produced by cessation of chronic intracortical GABA infusion in the rat. Neuroscience 1991; 41: 607.
15. Silva-Barrat C, Champagnat J, Brailowsky S, Menini C, Naquet, R. Tolerance to GABA, agonist may explain bursting properties of neocortical neurons during GABA withdrawal syndrome. Brain Res. 1989; 498: 289.
16. Matsumoto H, Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy; ictal manifestations. Exp. Neurol. 1964; 9:305.
17. Johnston D, Brown TH. The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. Ann. Neurol. 1984;16: S65.
18. Johnston D, Brown, TH. Control theory applied to neural networks illuminates synaptic basis of interictal epileptiform activity. En: Delgado Escueta AV, Ward AA Jr., Woodbury DM and Porter RJ, (eds). Basic mechanisms of the epilepsies. New York: Raven Press, 1986; 263.
19. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. En: Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr., Woodbury DM and Porter RJ, (eds). Basic mechanisms of the epilepsies. New York: Raven Press, 1986; 275.
20. Wong RKS, Traub RD, Miles, R. Cellular basis of neuronal synchrony in epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM, Porter RJ, (eds). Basic mechanisms of the epilepsies. New York: Raven Press, 1986; 583.
21. Schwindt PC, Crill WE. Role of persistent inward current in motoneuron bursting during spinal seizures. J Neurophysiol. 1980; 43:1296.
22. Krnjevic K. Some functional consequences of GABA uptake by brain cells. Neurosci. Lett. 1984; 47: 283.
23. Inoue M, Oomura, Y, Yakushiji, T, Akaike, N. Intracellular calcium ions decrease the affinity of the GABA receptor. Nature 1986; 324:156.
24. Stelzer A, Kay AR, Wong, RKS. GABA_A-receptor function in hippocampal cells is maintained by phosphorylation factors. Science 1988; 241: 339.
25. Brailowsky S, Montiel T. Isoguvacine suppression induces long-lasting epileptogenic changes in the rat. Soc. Neurosci. Abstr. 1991;17:174.
26. Brailowsky S, Badillo, S, Meneses, S and Di Scala, G. Effects of GABA_A-related drugs in two types of paroxysmal activity. Soc. Neurosci. Abstr. 1989;15:1075.
27. Brailowsky S. Effects of 3-hydroxy, 3-ethyl, 3-phenylpropionamide (HEPP) on rat models of generalized and focal epilepsy. Epilepsy Res. 1992;11:167.
28. Brailowsky S, Knight RT. Inhibitory modulation of cat somatosensory cortex: a pharmacological study. Brain Res. 1984; 322: 310.
29. García-Ugalde G, Galarraiga E, Vargas J, Brailowsky S. Hyperexcitability of hippocampal CA1 region in brain slices after GABA withdrawal. Neurosci. Lett. 1992;147: 229.