

# CAPITULO I

## Desarrollo Histórico y Conceptual.

El “ser sobrecogido bruscamente” es el significado de la palabra Epilepsia que deriva de una preposición y de un verbo irregular griego, (*Epilambanein*). La definición de epilepsia ha sido controvertida por las diferentes escuelas neurológicas a través de las últimas cinco décadas. No fue sino hasta 1973 que la ILAE y la OMS publicaron un diccionario de Epilepsia en el que se define a ésta como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas. Sin embargo, hay que tener en consideración que existen múltiples variables alrededor de esta definición, tales son los aspectos genéticos, la edad de inicio, los factores que la desencadenan (Cuadro 1), y por otro lado, las manifestaciones asociadas que han trascendido hacia la sociedad donde frecuentemente a lo largo de la historia se han interpretado como fenómenos sobrenaturales porque todos estos episodios paroxísticos crean temor, sorpresa y en general incertidumbre. El desarrollo científico de la medicina con frecuencia ha chocado con las creencias religiosas lo que ha provocado que se generen conceptos erróneos que llegaron a calificar a la Epilepsia como la “enfermedad sagrada” que desde la época de Hipócrates se trató de convencer a la sociedad de que no se trataba más que de “una enfermedad como cualquier otra”, lo cual a pesar de la sabiduría de Hipócrates hasta la fecha sigue habiendo este tipo de creencias absurdas en el que el enfermo epiléptico puede estar “poseído”, lo cual ha provocado que este tipo de pacientes sea rechazado no sólo por la sociedad sino que a veces por la propia familia. Es bien conocido que hasta la fecha el enfermo epiléptico, tanto en países desarrollados como en países no desarrollados, se someta a exorcismos para librarlo de la “posesión demoníaca”.

### Cuadro 1. Definiciones de Epilepsia.

ILAE / OMS	Afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, secundaria a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales y que se asocia a manifestaciones clínicas y paraclínicas (EEG)
Frecuencia	I.-Crisis única II.-Crisis recurrentes
Etiología	I.-Secundaria II.-Idiopática, criptogénica, genética
Desencadenantes	I.-Provocadas (agudas, sintomáticas) II.-No provocadas

Tipo	I.-CP II.-CG
CC	40-45% del total de las crisis epilépticas. 7% de la población sufre por lo menos una crisis en su vida.

Pocas enfermedades han acumulado tantas creencias erróneas, basadas en la superstición, prejuicio o ignorancia como ocurre en el caso de la Epilepsia. De hecho en algunos casos es más difícil controlar el ambiente en que vive el paciente con Epilepsia que el control mismo de las crisis epilépticas. El estigma persiste y se sustenta en bases místicas. Desde la época de la medicina babilónica se consideró que las manifestaciones clínicas del padecimiento llamado “antashubba”, lo que significa “enfermedad de las caídas”, la cual está descrita en las tablas asirias que se encuentran en el primer texto de medicina escrito por los babilonios, en donde se describe el conocimiento que desde entonces se tenía de las diferentes variedades de crisis epilépticas, tanto las CTCG como las crisis tipo ausencia y aún hay una descripción precisa de las crisis gelásticas acompañadas de risa incontrolable. A pesar de este conocimiento de hace 4000 años, es un hecho que las creencias religiosas han tenido mayor difusión tanto en la Biblia, como en el Talmud y el Corán, donde se describen igualmente episodios paroxísticos que se consideraron en el Antiguo Testamento como episodios de sueño profundo (Tardemah), que “se apoderaban de Abraham”, llamando la atención que la palabra “Tardemah”, utilizada en el Génesis y ya traducida al griego, se interpreta como fenómenos de éxtasis, episodios que presentaban con frecuencia lo Profetas Isaías, Daniel, Ezequiel y Jeremías. Por otro lado en el libro de las Revelaciones del Nuevo Testamento, se detalla lo que ahora se llama el “mal de San Juan” que padecía este Apóstol y cuyas características clínicas, consistentes en manifestaciones auditivas y posteriormente caída al suelo con posibles convulsiones, que Dostoievski las consideraba semejantes a las que él padecía, no podemos más que interpretarlas como posibles crisis epilépticas.

Por otro lado ya en el siglo XIX hay diversas evidencias de interpretación errónea del fenómeno epiléptico, siempre relacionadas con algún personaje, ya sea en el campo del arte o de la ciencia, que presentaba fenómenos, como son las CC que presentaba Vincent Van Gogh, las cuales en varios relatos, inclusive descritos por epileptólogos distinguidos, hacen que se considere que este gran pintor padecía Epilepsia. Lo anterior se ha puesto en duda al conocer la historia clínica de Van Gogh y la relación de estos episodios convulsivos, que seguramente fueron crisis no epilépticas, generalmente asociadas a la ingestión de alcohol, ya que en aquel tiempo acostumbraba Van Gogh tomar ajeno, que como todos sabemos ahora, contiene terpenos que provocan CC en animales de laboratorio. Esta confusión de tratar de interpretar el fenómeno epiléptico convulsivo que padecía Van Gogh ha hecho que se considere al enfermo epiléptico como portador de trastornos mentales como los que presentaba el pintor, que en retrospectiva, se puede considerar que padecía trastorno afectivo bipolar, que lo llevó al suicidio. Igual

podemos destacar las consecuencias de las creencias religiosas del milagro de Cristo al exorcizar al “niño lunático” para liberarlo de la posesión demoníaca que le provocaba crisis epilépticas. Así, desgraciadamente, hay múltiples ejemplos en la Literatura que no han hecho más que difundir un entendimiento erróneo de la Epilepsia, responsable de que persista la estigmatización del enfermo epiléptico.

Desde el punto de vista histórico, es una realidad que los "conocimientos" dependan frecuentemente de anécdotas, que se traducen como hechos que a veces se consideran incontrovertibles, por ser creencias derivadas de la evolución de la cultura y particularmente de las religiones, ya sean monoteístas o politeístas. Es así, que a través de los siglos, persistan estas creencias de tipo anecdótico, y que en cambio los grandes avances derivados de la ciencia, particularmente en los últimos 50 años, estos nuevos conocimientos, resultado del método científico, han generado nuevas teorías que a su vez son la base de nuevas investigaciones, que provocan nuevos planteamientos en relación a los mecanismos básicos, en este caso de la descarga epiléptica. Es por ello, que resulta difícil que a nivel de la sociedad en general, cuya conducta depende de una cultura que se transmite de generación en generación, se logre un consenso con el avance científico reciente, para modificar estos conceptos que a través de los siglos han identificado a la Epilepsia como un fenómeno sobrenatural.

Desde hace más de 4,000 años las escuelas de medicina babilónicas, egipcias y griegas han tratado de definir a la Epilepsia con descripciones clínicas muy semejantes a las nuevas clasificaciones de la Epilepsia, los síndromes epilépticos y las crisis epilépticas, que finalmente han superado los conceptos galénicos que persistieron prácticamente hasta el siglo XIX cuando todavía se consideraba la Epilepsia como fenómenos mayores (gran mal), o fenómenos pequeños (petit mal), todo ello gracias al Renacimiento que da prioridad al cultivo de la ciencia, del humanismo y la literatura, lo que facilitará el entender mejor al ser humano. Sergio Litovska al analizar la hipótesis biológica de la esperanza, recuerda a Einstein, quién señaló que era más difícil desintegrar un prejuicio que a un átomo. Los avances en Biología Molecular han aclarado los mecanismos básicos de la descarga epiléptica, particularmente en relación a los fenómenos sinápticos, tanto de tipo inhibitorio (GABA) o bien de tipo excitatorio (Glutamato –NMDA-, Aspartato), que han permitido conocer mejor la relación de lo que se llama una verdadera Epilepsia con crisis recurrentes y fenómenos convulsivos aislados o sin relación a una patología, como puede presentarse en las llamadas crisis febriles o también determinar la posible asociación de Epilepsia con trastornos de tipo psiquiátrico como son las psicosis, los trastornos de personalidad y por otro lado la posible asociación (comorbilidad) de padecimientos de tipo paroxístico o recurrente como sería la migraña y algunos trastornos del dormir.

Recientemente se ha demostrado que la edición de las bases de un aminoácido (secuencia), puede ser modificada por una sola mutación, que tendrá como consecuencia alguna alteración ya sea en los canales iónicos, o bien en la cadena

de polipéptidos que conforman los receptores. Por ejemplo, gracias a la Biología Molecular, se sabe desde hace más de una década, que las Crisis Benignas familiares neonatales, están relacionadas con una mutación del cromosoma 20q cuyo defecto está localizado en el gene del canal de potasio KCNQ3. A la fecha se han descubierto diversas mutaciones cromosómicas en varios tipos de Epilepsia como es el caso de la EMJ, que ha sido considerada como la Epilepsia Idiopática Generalizada más frecuente (aproximadamente 10 a 15% de las CG). La EMJ ha sido estudiada en el INNN conjuntamente con el consorcio Internacional para el Estudio de las Epilepsias Generalizadas (GENES). En 31 familias mexicanas estudiadas en el INNN que presentaban pacientes con EMJ se encontró recientemente un nuevo gene EFH localizado en la región EMJ1 -de 3.5 centimorgans- del cromosoma 6p11-12, donde se encontraron 5 mutaciones, una de las cuales expresa una proteína anormal que hemos bautizado con el nombre de Mioclonina y que reproduce, al ser inyectada en ratas, los fenómenos mioclónicos y las clásicas manifestaciones electrográficas de onda lenta y polipuntas características de la EMJ (Figura 1).

**Figura 1. Gene EFH1 codificador de mioclonina proteína relacionada con la EMJ.**

INNN
EMJ: 31 familias mexicanas. Cromosoma 6p 12p11: región EMJ1. EFH1: 63K <sub>1</sub> , c 11 exones Codifica proteína de 640 AA. Entre los AA 578 y 606: motivo EF=hand. Por lo tanto Gene EFH-Containing 1. Codifica MIOCLONINA: EMJ, polipunta-onda en EEG. MIOCLONINA: Aumento flujo Ca <sup>++</sup> , apoptosis neuronal en Hipocampo de ratón.

Finalmente el receptor GABA<sub>A</sub> (inhibitorio) tiene hasta 1100 subunidades, formando una cadena que cruza varias veces la membrana neuronal; por otro lado se han descrito variaciones estructurales en los receptores GABA<sub>A</sub>, α2 del Hipocampo y GABA<sub>A</sub>, α6 del cerebelo, con funciones distintas entre uno y otro. El receptor GABA<sub>B</sub> generalmente considerado como inhibitorio, puede ser excitatorio, es decir, los agonistas del GABA<sub>B</sub> producen SE de ausencias en el ratón letárgico y los antagonistas GABA<sub>B</sub> lo suprimen. Igualmente se ha visto que una misma neurona en diferentes condiciones puede liberar GABA y en otras Glutamato, por lo que deberán reconsiderarse los criterios de los sistemas gabaérgicos y glutaminérgicos, dentro de la evolución conceptual de la Epilepsia.

La migración neuronal, durante el desarrollo embrionario puede estar expuesta a factores genéticos y ambientales que se traducen en disgenesias que por ejemplo,

en el caso de las Epilepsias por anomalías en el Hipocampo, se considera que hasta 25% pueden ser secundarias a estos trastornos de migración.

Se ha demostrado que algunas neuronas de la corteza cerebral y particularmente en el área del Hipocampo, se caracterizan por establecer conexiones a manera de guías y que cuando existen deficiencias en los factores neurotróficos, se producen heterotopias neuronales que van a ser epileptogénicas. Estos cambios morfológicos por alteraciones de los factores neurotróficos, se manifiestan tanto, estructural como funcionalmente, provocando excitabilidad neuronal, como manifestación de alteración en el proceso de la llamada Neuroplasticidad.

Por otro lado, los sistemas inmunológicos pueden ser causa del desarrollo de factores epileptogénicos, por la aparición de autoanticuerpos al dominio de proteínas receptoras de glutamato, que han sido demostrados por técnicas de *immunoblot* que producen inmunorreactividad en los dominios GLUR1,2,3 y 5. Igualmente la presencia de anticuerpos produce lisis neuronal por la acción de células T, predominando las células CD8, lo cual facilita la liberación de glutamato. De esta manera, experimentalmente en conejos, al inmunizarlos con proteínas GLUR3, aparecen anticuerpos asociados a CP semejantes a las que se observan en el síndrome Rasmussen en humanos.

El conocimiento de todos estos nuevos factores para el desarrollo de la epileptogénesis han cambiado los criterios de clasificación de las Epilepsias y de los síndromes epilépticos, considerando que estos avances son fundamentalmente tanto para la clasificación del tipo de Epilepsia como para definir la terapéutica farmacológica o quirúrgica.

Todo lo anterior, es indispensable conocerlo para poder analizar un padecimiento como la Epilepsia, que como se ha dicho, es multifactorial, tanto desde el punto de vista molecular, genético y ambiental, lo cual ha sido causa de controversias, necesarias para crear un consenso universal, así como un criterio uniforme, que permita determinar la magnitud y la trascendencia del fenómeno epiléptico, es decir, cual es el perfil epidemiológico de la Epilepsia a nivel nacional y mundial, datos que han sido indispensables para poder organizar en nuestro país un Programa a nivel nacional, con el apoyo de todo el Sector Salud, para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente que sufre esta enfermedad.