



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

**FENÓMENOS COMICIALES SECUNDARIOS A TRAUMA
CRÁNEO ENCEFÁLICO, REVISIÓN DE LOS MECANISMOS
MOLECULARES Y NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS**

COMIC PHENOMENA SECONDARY TO CRANIAL BRAIN TRAUMA, REVIEW
OF MOLECULAR MECHANISMS AND NEW THERAPEUTIC TARGETS

Diego Andres Valdes Cabello

Universidad del sinu-seccional Cartagena, Colombia

Lucero Andrea Garzón Mendoza

Universidad Autonoma de Bucaramanga, Colombia

Andrés Felipe Rubio Barbosa

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Colombia

Manuel Fernando Cruz Acosta

Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Valentina María Movilla Mogres

Universidad de la Sabana, Colombia

Luisa Fernanda Morales Guerra

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Paola Andrea Torres Ortiz

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria

Universidad de Santander UDES, Colombia

Fenómenos Comiciales Secundarios a Trauma Cráneo Encefálico, Revisión de los Mecanismos Moleculares y Nuevas Dianas Terapéuticas

Diego Andres Valdes Cabello¹

dvaldescabello@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-9727-5877>

Universidad del Sinu-seccional Cartagena
Colombia

Andrés Felipe Rubio Barbosa

pipefeliperubio@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-5281-7070>

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Colombia

Valentina María Movilla Mogres

movillavalentina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6283-0507>

Universidad de la Sabana
Colombia

Paola Andrea Torres Ortiz

andreto950@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-0804-1112>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Lucero Andrea Garzón Mendoza

luceroame@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8846-4558>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Manuel Fernando Cruz Acosta

mafacruzac@unal.edu.co

<https://orcid.org/0009-0000-2749-4117>

Universidad Nacional de Colombia
Colombia

Luisa Fernanda Morales Guerra

Luisaamoralesguerra@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-9660-6340>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Maritza Johanna Camacho Santamaria

mcamacho26@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6950-664X>

Universidad de Santander UDES
Colombia

RESUMEN

La epilepsia postraumática (EPT) es una de las consecuencias de red a largo plazo más devastadoras de la lesión cerebral traumática (LCT). Actualmente no existe un tratamiento aprobado que pueda prevenir la aparición de convulsiones espontáneas asociadas con una lesión cerebral, y muchos casos de EPT son refractarios a los medicamentos anticonvulsivos. La epileptogénesis postraumática es un proceso duradero por el cual un cerebro normal exhibe excitabilidad hipersincrónica después de un incidente de lesión en la cabeza. Comprender las redes neuronales y las patologías moleculares involucradas en la epileptogénesis es clave para prevenir su desarrollo o modificar la progresión de la enfermedad. En este artículo, describimos una evaluación crítica del estado actual de la investigación de la EPT con énfasis en modelos experimentales, mecanismos moleculares de la epileptogénesis postraumática, biomarcadores potenciales, y la carga de comorbilidades asociadas al EPT. El objetivo de la investigación de la epilepsia es identificar nuevas estrategias terapéuticas que puedan prevenir el desarrollo de EPT o interrumpir el proceso epileptógeno y aliviar las comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas. Por lo tanto, también describimos los datos preclínicos y clínicos actuales sobre el tratamiento de las secuelas del EPT. Las diferencias en los patrones de lesión, el período de latencia y los biomarcadores se describen en el contexto de la validación del modelo animal, la fisiopatología, la frecuencia de las convulsiones y el comportamiento. Mejorar la recuperación de LCT y prevenir la aparición de convulsiones son tareas complejas y desafiantes; sin embargo, se ha avanzado mucho en esta década demostrando estrategias modificadoras de la enfermedad, antiinflamatorias y neuroprotectoras, lo que sugiere que este objetivo es pragmático. Nuestra comprensión de PTE está en constante evolución.

Palabras clave: trauma craneal, epilepsia, epidemiología

¹ Autor principal

Correspondencia: dvaldescabello@gmail.com

Comic Phenomena Secondary to Cranial Brain Trauma, Review of Molecular Mechanisms and New Therapeutic Targets

ABSTRACT

Post-traumatic epilepsy (PTE) is one of the most devastating long-term, network consequences of traumatic brain injury (TBI). There is currently no approved treatment that can prevent onset of spontaneous seizures associated with brain injury, and many cases of PTE are refractory to antiseizure medications. Post-traumatic epileptogenesis is an enduring process by which a normal brain exhibits hypersynchronous excitability after a head injury incident. Understanding the neural networks and molecular pathologies involved in epileptogenesis are key to preventing its development or modifying disease progression. In this article, we describe a critical appraisal of the current state of PTE research with an emphasis on experimental models, molecular mechanisms of post-traumatic epileptogenesis, potential biomarkers, and the burden of PTE-associated comorbidities. The goal of epilepsy research is to identify new therapeutic strategies that can prevent PTE development or interrupt the epileptogenic process and relieve associated neuropsychiatric comorbidities. Therefore, we also describe current preclinical and clinical data on the treatment of PTE sequelae. Differences in injury patterns, latency period, and biomarkers are outlined in the context of animal model validation, pathophysiology, seizure frequency, and behavior. Improving TBI recovery and preventing seizure onset are complex and challenging tasks; however, much progress has been made within this decade demonstrating disease modifying, anti-inflammatory, and neuroprotective strategies, suggesting this goal is pragmatic. Our understanding of PTE is continuously evolving, and improved preclinical models allow for accelerated testing of critically needed novel therapeutic interventions in military and civilian persons at high risk for PTE and its devastating comorbidities.

Keywords: cranial trauma, epilepsy, epidemiology

Artículo recibido 01 julio 2024

Aceptado para publicación: 10 agosto 2024



INTRODUCCIÓN

Daño Cerebral y Epilepsia Postraumática

La lesión cerebral traumática (LCT, por sus siglas) sigue siendo una fuente importante de muerte y discapacidad permanente, lo que contribuye a casi un tercio de todas las muertes relacionadas con lesiones en los Estados Unidos y exige un alto costo personal y económico. LCT se define como una interrupción en la función normal del cerebro que puede ser causada por un golpe, un golpe o una sacudida en la cabeza, o una lesión penetrante en la cabeza. Las causas comunes de LCT incluyen lesiones relacionadas con deportes, caídas, accidentes automovilísticos e incidentes militares. Alrededor de 2,87 millones de estadounidenses experimentan una LCT cada año, con más de 56 000 muertes y 280 000 personas que requieren hospitalización (Taylor et al., 2017). El número de visitas al departamento de emergencias relacionadas con LCT aumentó más del 50 % entre 2007 y 2013; este aumento se atribuye a una población en constante envejecimiento y a un mayor número de LCT relacionadas con caídas (DeGrauw et al., 2018).

La extensión del daño varía ampliamente según la edad, el sexo y la gravedad de la lesión (Christian et al., 2020). La carga física de un individuo se extiende más allá del daño inicial, ya que la LCT suele ir acompañada de una serie de consecuencias secundarias para la salud que afectan negativamente la vida diaria. Estas complicaciones incluyen dolor de cabeza, deterioro de la visión, tinnitus, dificultad para concentrarse, desequilibrio, pérdida de la coordinación mano-ojo, deterioro cognitivo y trastornos afectivos (Malec et al., 2019). El impacto de la LCT en los familiares cercanos y los cuidadores también es extraordinario, y va desde el estrés físico y el estrés emocional de vivir con una persona cuyas habilidades, comportamiento y personalidad han sido alterados, hasta las demandas adicionales de los cuidadores para el control continuo y la asistencia con las tareas diarias. tareas (Malec et al., 2017). Además, la carga de LCT puede recaer de manera desigual en los hogares de bajos ingresos (Tropeano et al., 2019), lo que arroja luz sobre la inequidad del acceso a la atención médica crítica tanto en los Estados Unidos como en el extranjero. Además, la LCT pone a los pacientes en mayor riesgo de trastornos del sueño y convulsiones postraumáticas (Gilbert et al., 2015). Según algunas estimaciones, las convulsiones ocurren en una de cada 10 personas hospitalizadas con LCT moderada o grave.



Los factores de riesgo identificados para las convulsiones postraumáticas incluyen pérdida de conciencia, hemorragia intracraneal, alcoholismo crónico, fracturas de cráneo deprimidas y contusiones cerebrales (Englander et al., 2003).). A pesar de los mayores recursos que se han generado para mejorar nuestra comprensión de LCT y sus comorbilidades, el desarrollo de nuevos enfoques de diagnóstico ha sido decepcionantemente lento.

La epilepsia postraumática (EPT) se caracteriza por convulsiones recurrentes espontáneas (SRS) que ocurren como resultado de una LCT. Las convulsiones se han clasificado temporalmente en convulsiones inmediatas (dentro de las 24 h), tempranas (1 a 7 días después de la lesión) y convulsiones tardías (>7 días después de la lesión) (Christensen, 2015). Las convulsiones inmediatas y tempranas no se consideran "epilépticas" y se cree que son provocadas por la lesión en sí, en lugar de surgir de una multitud de cambios celulares y moleculares. Por lo tanto, el EPT representa un trastorno de red complejo y crónico después de un traumatismo craneoencefálico, que induce epileptogenicidad en el cerebro.

El riesgo acumulativo de desarrollar EPT oscila entre el 2 % y el 50 % según la ubicación y la gravedad de la lesión (Annegers et al., 1998 ; Chen et al., 2009 ; DVVIC, 2019 ; Tubi et al., 2019). Está bien establecido que la incidencia de EPT aumenta con la gravedad de la LCT inicial; sin embargo, el mecanismo por el cual se desarrollan estas convulsiones aún no está claro. Se han identificado muchos mecanismos a través de estudios de estado epiléptico y epilepsia del lóbulo temporal (Pitkanen et al., 2015; Clossen y Reddy, 2017).; Reddy et al., 2021). Una vez que un paciente con LCT experimenta una sola convulsión tardía, su probabilidad de experimentar un evento subsiguiente aumenta en un 80 %, y la recurrencia de la convulsión es más probable dentro de los 2 años posteriores a la primera convulsión tardía espontánea (Haltiner et al., 1997; Englander et al . , 2015). Las convulsiones agudas o inmediatas después de una LCT se tratan con medicamentos anticonvulsivos sintomáticos (ASM), pero estos fármacos son ineficaces para prevenir la aparición de convulsiones epilépticas o a largo plazo (Marion, 1999). Aunque hay más de 20 ASM en uso clínico, aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia aún experimentan ataques epilépticos refractarios a los medicamentos (Kobau et al., 2008; Reddy, 2020).



La prevención de la epilepsia y su progresión es uno de los principales puntos de referencia de investigación del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. Los estudios experimentales han demostrado una gran comprensión de la neuropatología y las comorbilidades asociadas con la EPT, incluidas las convulsiones, los cambios psicológicos y la disfunción motora. Sin embargo, falta traducción clínica de las estrategias terapéuticas o no ha tenido éxito en la prevención de las convulsiones postraumáticas (Temkin, 2009).). Por lo tanto, nuestros modelos animales actuales deben refinarse aún más para descubrir nuevos biomarcadores para PTE y capturar mejor los mecanismos involucrados en la epileptogénesis en relación con la condición humana. Este artículo describe el estado actual de los modelos animales utilizados en estudios experimentales de EPT, examina brevemente los mecanismos y biomarcadores de la epileptogénesis postraumática y luego analiza el progreso actual en la terapia profiláctica y preventiva de la EPT. Las diferencias críticas en los patrones de lesiones, el período de latencia variable y los biomarcadores se describen en el contexto de la validación del modelo y la correlación de la fisiopatología, la frecuencia de las convulsiones y el comportamiento. También cubre ensayos preclínicos y clínicos de nuevos tratamientos candidatos para PTE sequalae y comorbilidades asociadas.

Cuatro modelos de LCT que se han adaptado para inducir la EPT incluyen los modelos de lesión por percusión de fluidos, impacto cortical controlado, aceleración de impacto y lesión por explosión. Un estudio reciente confirmó la excitabilidad neuronal y la actividad convulsiva después de un modelo de explosión repetitiva de LCT (Bugay et al., 2020). También se han utilizado modelos adicionales, como el socavado cortical y la lesión por penetración, para modelar el EPT. Sin embargo, estos modelos se usan menos y, por lo tanto, hay menos datos disponibles sobre las propiedades de traducción. Tabla 2 compara las ventajas y desventajas de varios modelos animales de PTE.



Tabla 1. Ventajas y desventajas de los modelos animales de PTE

Modelo	Ventajas	Desventajas
ICC	Produce una histopatología similar a la condición humana, que incluye conmoción cerebral, hematoma subdural agudo, pérdida de tejido cortical, lesión axonal, inflamación, pérdida de materia gris y disfunción de la barrera hematoencefálica.	Variada incidencia de epilepsia entre grupos de investigación y cohortes
	Aumento de la susceptibilidad a las convulsiones a los convulsivos químicos.	Curso de tiempo prolongado para el desarrollo de SRS y algunas comorbilidades
	Disminución del umbral de convulsiones a la estimulación eléctrica.	Variación mecánica
	Demuestra déficits sensoriales-funcionales y cognitivos persistentes	Requiere un dispositivo técnico complejo para producir lesiones.
	Produce actividad EEG epileptiforme, incluidas descargas, oscilaciones de alta frecuencia y convulsiones en algunos animales.	
	Altamente estudiado y reproducible	
	Puede producir diversos grados de severidad.	
Se ha utilizado en modelos de roedores (ratones/ratas), cerdos, caninos y primates		
FPI	Produce histopatología similar a la condición humana, incluyendo lesión difusa o focal, contusión, edema, pérdida progresiva de materia gris, inflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica.	Variada incidencia de epilepsia entre grupos de investigación y cohortes
	Aumento de la susceptibilidad a las convulsiones a los convulsivos químicos.	Curso de tiempo prolongado para el desarrollo de SRS y algunas comorbilidades
	Disminución del umbral de convulsiones a la estimulación eléctrica.	Carece de alguna traducción a la validez terapéutica
	Demuestra déficits sensoriales-funcionales y cognitivos persistentes	Requiere un dispositivo técnico complejo para producir lesiones.
	Produce actividad EEG epileptiforme, incluidas descargas, oscilaciones de alta frecuencia y convulsiones en algunos animales.	La variación en la lesión puede ocurrir porque la onda de presión es muy sensible a los factores operativos.
	Altamente estudiado y reproducible	
Puede producir diversos grados de severidad.		
Socavado cortical	Procedimiento quirúrgico sencillo que produce hiperexcitabilidad	No muy estudiado
	Protocolo económico y relativamente simple.	Incapacidad para producir convulsiones recurrentes espontáneas de manera consistente
Modelo de impacto-aceleración/caída de peso	Protocolo económico y relativamente simple.	No muy estudiado
	Puede producir diversos grados de severidad.	Dificultad con reproducibilidad confiable
	Lesión focal con lesión axonal y hemorragia	Incapacidad para producir convulsiones recurrentes espontáneas de manera consistente
Modelo de lesión por explosión	Produce una histopatología similar a la condición humana, que incluye lesión difusa o focal, hemorragia intracraneal, inflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica.	No muy estudiado
	Mecanismo de lesión similar al LCT militar	Incapacidad para producir convulsiones recurrentes

		espontáneas de manera consistente
Modelo de lesión cerebral similar a una bala penetrante	Mecanismo de lesión cercano a proyectil humano o lesión por herida de bala	No muy estudiado
	Protocolo económico y relativamente simple.	Necesita estandarización
modelo canino	Realizado en una especie que naturalmente desarrolla trastornos de epilepsia.	No muy estudiado
		Necesita estandarización
Modelos de animales grandes (cerdo, etc.)	La especie es un estado intermedio entre roedores y primates.	No muy estudiado
		Necesita estandarización
		Requiere recursos y tiempo adicionales para cirugías y atención.

A. Modelo de lesión por percusión de fluidos

La lesión por percusión de fluidos (FPI) es quizás el modelo de PTE más utilizado y estudiado, en gran parte debido a su capacidad para modificar fácilmente la gravedad de la lesión, el lugar del impacto y las especies utilizadas. FPI se puede aplicar centralmente sobre la sutura sagital entre bregma y lambda (línea media FPI) o lateralmente sobre la corteza parietal (FPI lateral) y se ha adaptado para modelos de ratón, rata, conejo, gato y cerdo. La FPI produce una lesión por pulso de líquido directamente sobre la superficie de la duramadre después de una craniectomía. El dispositivo de percusión de fluido consiste en un péndulo ajustable que golpea el extremo del pistón de un cilindro lleno de fluido, generando un pulso de fluido que se transmite a lo largo del eje horizontal del cilindro hacia el cerebro.

El modelo fue inicialmente descrito por McIntosh et al. (1989) en ratas con una craniectomía de 4,8 mm a media distancia entre bregma y lambda y centrada entre la sutura sagital y la cresta lateral. Se coloca un capuchón para lesiones sobre la craneectomía y se asegura con cemento o pegamento dental para garantizar que el bolo de líquido permanezca dentro de la cavidad craneal. La lesión se produce por un pulso de presión que dura 20 milisegundos, y la gravedad de la lesión puede modificarse según la ubicación y la magnitud de la presión utilizada (baja de 1,5 atm a alta de 3,5 atm en ratas). Los FPI parasagital y lateral son modelos comunes para estudiar el EPT. Después de la FPI, los electrodos se pueden implantar inmediatamente o después de un breve período de recuperación.

El modelo FPI puede reproducir la neuropatología asociada con lesiones difusas o focales, así como con otros aspectos de la LCT humana, como hipertensión aguda, bradicardia, aumento de los niveles de glucosa en plasma, hemorragias, inflamación y déficits cognitivos (Eakin et al., 2015). El daño de FPI

es más grave en la corteza ipsilateral, el hipocampo y el tálamo, aunque también se han detectado lesiones leves y pérdida de células contralateralmente. Además, muchos laboratorios han demostrado el desarrollo de epileptogénesis, incluida una reducción en el umbral de convulsiones, presencia de descargas epileptiformes y subgrupos con SRS (Kharatishvili et al., 2006 ; Mukherjee et al., 2013 ; D'Ambrosio et al., 2004).).

La incidencia de convulsiones después de FPI ha sido inconsistente, con rangos de 0% a una probabilidad acumulada de 100% de epilepsia. Una limitación importante en muchos de los informes anteriores es la falta de registro continuo de EEG a largo plazo. Las épocas aleatorias o intermitentes de registro no permiten a los investigadores determinar la latencia hasta el inicio de las convulsiones y, en muchos casos, la ocurrencia de convulsiones se subestimarán o se sobreinformarán debido a la falta de datos. En uno de los informes más citados de convulsiones inducidas por FPI, Kharatishvili et al. (2006) encontró que aproximadamente el 50% de las ratas desarrollaron EPT durante un período de 12 meses cuando se monitorearon con video-EEG las 24 horas del día, los 7 días de la semana. Las convulsiones se describieron como parciales o secundariamente generalizadas con una duración de entre 67 y 59 segundos; sin embargo, la frecuencia de las convulsiones fue bastante baja, con un promedio de $0,3 \pm 0,2$ convulsiones/d/animal. Se observó pérdida neuronal dentro del hipocampo ipsilateral, y se evidenció un brote aberrante de fibras musgosas dentro del giro dentado. Ahora se han recopilado datos similares de varios laboratorios (Zhang et al., 2008 ; Andrade et al., 2017 ; Mukherjee et al., 2013 ; Shultz et al., 2013; Carver et al., 2021).

B. Modelo de impacto cortical controlado

El impacto cortical controlado (CCI) también ha sido ampliamente caracterizado desde su primera descripción por Lighthall en 1988 (Lighthall, 1988). Originalmente como un modelo de LCT, CCI ha sido adaptado para estudiar PTE con la adición de electrodos de registro de EEG y mediciones de cambios electrofisiológicos. Hasta la fecha, las técnicas de CCI se han replicado en ratones, ratas, cerdos, monos y hurones (Xiong et al., 2013).). Este método requiere anestesia general del sujeto, así como una craneectomía, similar al modelo FPI. Se utiliza un impactador controlado por computadora para lanzar un golpe unilateral a la duramadre intacta directamente a una velocidad y profundidad especificadas por el investigador. Este modelo se puede personalizar aún más eligiendo el diámetro de la punta de impacto



y si la punta es roma o redondeada. Debido a los niveles de precisión involucrados, CCI puede simular una lesión focal o una degeneración generalizada y puede eliminar una posible fuente de error con respecto a la posición y la profundidad del lugar del impacto. Los estudios de CCI han imitado el hematoma subdural agudo, la lesión axonal, la pérdida de células y tejidos, la interrupción de la barrera hematoencefálica y la inflamación (Osier y Dixon, 2016).). Además, muchos estudios han descrito cambios psicológicos, funcionales y cognitivos asociados con LCT (Kochanek et al., 2002 ; Watanabe et al., 2013; Yen et al., 2018).

Con el tiempo, los cambios a largo plazo en la organización de los circuitos neuronales debido a un traumatismo pueden conducir a una pérdida celular significativa, así como a un desequilibrio de la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. Las convulsiones después de CCI y FPI se han descrito en términos similares, tanto conductuales como electrográficos; sin embargo, las convulsiones espontáneas inducidas por CCI parecen tener un inicio más rápido en comparación con FPI lateral en ratas (Kharatishvili et al., 2006). Estudios previos han sugerido que la afectación límbica puede no aparecer hasta varios meses después de la FPI, lo que da como resultado una latencia más prolongada entre la lesión inicial y la aparición de la convulsión (D'Ambrosio et al., 2004 ; 2005). Este cronograma más corto, pero clínicamente relevante, permite una mayor flexibilidad en las pruebas farmacológicas.

Se ha reproducido con éxito un espectro completo de actividad interictal que incluye convulsiones tempranas (dentro de la primera semana después de la lesión) o tardías (después de la primera semana después de la lesión), picos aislados, descargas epileptiformes, descargas pico-onda de ausencia y oscilaciones de alta frecuencia (HFO, por sus siglas en inglés) después de una lesión moderada. y CCI grave (Hunt et al., 2009 ; 2010 ; Statler et al., 2009 ; Golub y Reddy, 2022 ; Konduru et al., 2021). Los ratones simulados no muestran evidencia de actividad convulsiva, pero se han observado oscilaciones de alta frecuencia, carreras de picos interictales o descargas de picos y ondas "ausentes" tanto en ratones lesionados como simulados (Konduru et al., 2021) .). Sin embargo, este estudio también señaló que los roedores con lesiones simuladas no siempre son controles apropiados para los estudios de EEG, ya que los roedores simulados a veces han demostrado picos interictales o actividad de descarga. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) revelaron lesiones leves en comparación con los ratones sin craneectomía, lo que podría haber contribuido a la actividad anormal.



Al igual que en los estudios de FPI, la incidencia de convulsiones después de la CCI depende en gran medida de la gravedad del impacto, que oscila entre el 10 % y el 85 % de los ratones que muestran un aumento de la descarga epiléptica y convulsiones en las semanas posteriores a la CCI (Hunt et al., 2010; Bolkvadze y Pitkänen , 2012 ; Golub y Reddy, 2022). Además, los estudios de CCI han demostrado una hiperexcitabilidad progresiva en los circuitos neocorticales dentro de las dos primeras semanas posteriores a la LCT (Yang et al., 2010). Estos cambios en la electroencefalografía suelen ir acompañados de brotes de fibras musgosas, lesiones en el hipocampo y cambios en la neurogénesis, todos los cuales se definen como características de la epilepsia del lóbulo temporal (Hall et al., 2008 ; Hånell et al., 2010).). Al igual que los estudios FPI, las lesiones CCI brindan consistencia, reproducibilidad y una validez de construcción aceptada en general. Este modelo también tiene el beneficio adicional de alterar fácilmente la gravedad de la lesión, cambiando así el curso de la epileptogénesis y la patología del hipocampo.

C. Modelo de caída de peso o impacto-aceleración

El modelo de aceleración de impacto, también conocido como modelo de caída de peso , simula una lesión difusa en el cerebro y fue descrito por primera vez por Mararmou y colegas (Mararmou et al., 1994). Después de la anestesia general, las ratas o los ratones se colocan debajo del dispositivo de caída de peso en un bloque o plataforma de espuma destinada a proporcionar una colocación uniforme de la cabeza y el cuerpo del animal en relación con el aparato. La fractura de cráneo se puede prevenir asegurando una pequeña superficie de impacto en el lugar donde se aplicará la fuerza, usando cemento u otro adhesivo. El modelo de aceleración de impacto puede producir lesiones graduadas, según el peso y la altura a la que se deja caer el peso. Este modelo también se puede utilizar como una forma de LCT repetitiva, produciendo una cantidad de lesiones acumulativas, pero menores (Bailes et al., 2014).

La clara ventaja de este modelo es la simplicidad para inducir trauma. El propio aparato de caída de peso se puede construir utilizando suministros económicos y no requiere una craneotomía dentro de una plataforma estereotáxica, lo que permite un bajo costo y una alta eficiencia de rendimiento. Aunque este modelo conduce a muchas secuelas conocidas de LCT humana, una desventaja crítica es que la caída de peso solo produce PTE a intensidades extremas, en las que la mayoría de los animales no sobreviven. Además, para identificar y analizar anomalías en la actividad del EEG, como convulsiones

postraumáticas, normalmente se implanta un electrodo en varios sitios focales, por lo que todavía se requiere el acceso a un aparato estereotáxico. Aunque este modelo rara vez se usa para identificar la actividad de las convulsiones, se ha adaptado recientemente para identificar cambios sutiles en el umbral de las convulsiones a los compuestos químicos convulsivos. Ben Shimon et al., 2020).

D. Modelo de lesión por onda expansiva

Las lesiones relacionadas con explosiones son un resultado frecuente de la exposición militar a la detonación de explosivos. Una hipótesis principal sobre el mecanismo por el cual una explosión provoca una LCT es a través de la transmisión de ondas de choque a través del tejido objetivo, lo que provoca una rápida aceleración y deformación del cerebro (Magnuson et al., 2012). Estas ondas expansivas oscilantes a veces se denominan "efecto bobblehead" (Rosenfeld et al., 2013). La transmisión indirecta de energía cinética del choque por explosión puede viajar a través de la vasculatura, lo que desempeña un papel importante en la LCT. Se han desarrollado varios modelos de explosión LCT, aunque la explosión de campo abierto, los tubos de explosión y los tubos de choque son los más utilizados (Kovacs et al., 2014).

La explosión en campo abierto ocurre cuando se produce una detonación explosiva dentro de un área abierta al aire libre, ya sea por suspensión aérea o colocación en el suelo. Esta es una de las representaciones más precisas de la condición de lesión humana por explosión, ya que los sujetos se ubican a una distancia de separación de la explosión. Sin embargo, dado que los escombros y las nubes de la explosión primaria pueden contribuir a la lesión, los tubos de explosión proporcionan otro método de lesión por onda expansiva en el que una explosión inicia una onda de choque y un viento explosivo combinados. En este caso, los animales se colocan al final de un tubo de explosión presurizado y la explosión frontal se produce en el extremo opuesto del tubo. El torso y el abdomen del ratón están protegidos de la exposición para evitar lesiones confusas de los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal. Este método permite someter al roedor a una explosión "limpia" sin que los frentes de choque se reflejen en el suelo u otras superficies. Otra ventaja de los tubos de explosión frente a las explosiones de campo abierto es que se puede lograr una intensidad de explosión equivalente con una carga explosiva mucho más pequeña. Por último, los tubos de choque utilizan gases comprimidos, como el helio, en lugar de explosivos para provocar lesiones. Los tubos de choque son generalmente más

seguros tanto para el sujeto como para el investigador, son más rentables y se pueden realizar en interiores, por lo que no se ven afectados por las condiciones climáticas. Sin embargo, la física de los tubos de choque difiere de la de las ondas de choque explosivas, que pueden no ser comparables a la condición humana. Otra ventaja de los tubos de explosión frente a las explosiones de campo abierto es que se puede lograr una intensidad de explosión equivalente con una carga explosiva mucho más pequeña. Por último, los tubos de choque utilizan gases comprimidos, como el helio, en lugar de explosivos para provocar lesiones. Los tubos de choque son generalmente más seguros tanto para el sujeto como para el investigador, son más rentables y se pueden realizar en interiores, por lo que no se ven afectados por las condiciones climáticas. Sin embargo, la física de los tubos de choque difiere de la de las ondas de choque explosivas, que pueden no ser comparables a la condición humana. Otra ventaja de los tubos de explosión frente a las explosiones de campo abierto es que se puede lograr una intensidad de explosión equivalente con una carga explosiva mucho más pequeña. Por último, los tubos de choque utilizan gases comprimidos, como el helio, en lugar de explosivos para provocar lesiones. Los tubos de choque son generalmente más seguros tanto para el sujeto como para el investigador, son más rentables y se pueden realizar en interiores, por lo que no se ven afectados por las condiciones climáticas. Sin embargo, la física de los tubos de choque difiere de la de las ondas de choque explosivas, que pueden no ser comparables a la condición humana. y se puede realizar en interiores, por lo que no se ve afectado por las condiciones climáticas. Sin embargo, la física de los tubos de choque difiere de la de las ondas de choque explosivas, que pueden no ser comparables a la condición humana. y se puede realizar en interiores, por lo que no se ve afectado por las condiciones climáticas. Sin embargo, la física de los tubos de choque difiere de la de las ondas de choque explosivas, que pueden no ser comparables a la condición humana.

Las lesiones por onda expansiva recrean varios procesos fisiopatológicos que probablemente juegan un papel en el desarrollo de la EPT, incluidas las hemorragias intracraneales, el vasoespasmio, el daño y la degeneración neuronal, la lesión axonal focal o difusa y las reacciones inflamatorias (Nakagawa et al., 2011) .). Aunque los modelos de explosión han revelado cambios neurofuncionales, solo un estudio ha informado convulsiones postraumáticas y reducción del umbral convulsivo. Bugay et al. (2020) observaron una incidencia del 46 % de convulsiones espontáneas en ratones en un estudio a largo plazo



después de hasta tres días consecutivos de lesiones por explosión repetitivas. La mayoría de las convulsiones fueron electrográficas, con poco o ningún componente conductual observado. También informaron una latencia acortada a picos e hiperpolarización del umbral del potencial de acción en el registro de pinzamiento de parche del hipocampo. Estos resultados produjeron una respuesta graduada al número de ráfagas que recibió cada ratón (es decir, una, dos o tres ráfagas consecutivas). Aunque este es el primer estudio que investiga los efectos de LCT en la excitabilidad neuronal,

E. Modelo de lesión cerebral penetrante de tipo balístico

La lesión cerebral penetrante de tipo balístico (PBBI, por sus siglas en inglés) fue diseñada para modelar dos aspectos de las heridas de bala de alta energía en la cabeza: una gran cavidad temporal producida por la disipación de energía y un trayecto de lesión permanente creado por la trayectoria de la bala (Williams et al . . , 2005). El PBBI en sí se genera al insertar una sonda personalizada en el cerebro en la ubicación deseada, creando el tracto de lesión permanente, seguido por el inflado repentino de un globo adjunto para imitar la cavidad temporal. Primero se coloca al roedor en un dispositivo estereotáxico bajo anestesia, se hace una incisión en el cuero cabelludo a lo largo de la línea media y se crea una pequeña ventana craneal para permitir la inserción de la sonda PBBI. La sonda se puede construir a partir de un tubo delgado de acero inoxidable de calibre 20 con perforaciones fijas en el espacio en un extremo. Las perforaciones están selladas con un tubo elástico hermético, que forma un globo inflable cuando se envía un pulso de aire a través del tubo de acero. Luego se retrae la sonda y se sella la craneotomía con cera estéril para huesos o cemento dental. Los electrodos de profundidad o de tornillo también se pueden colocar antes o después de la PBBI para obtener un registro de EEG. Dado que la relación entre la velocidad de impacto de la bala y el diámetro de la cavidad es lineal, los parámetros de este modelo pueden modificarse para generar diversos tipos o gravedades de lesiones. Sin embargo, este modelo de LCT imita una forma específica y grave de lesión que generalmente se observa solo en poblaciones militares.

Una de las consecuencias más notables de PBBI es la hemorragia intracerebral, que es más común a lo largo de la ruta de entrada de la sonda. Además, PBBI recrea patologías que se encuentran en la condición humana de las lesiones por proyectiles, como zonas extensas de neurodegeneración radiante, inflamación, deficiencias neurológicas, edema y convulsiones postraumáticas (Wei et al., 2010) .



F. Modelo de socavado cortical

El modelo de socavación cortical de PTE se desarrolló para imitar las lesiones corticales penetrantes y se ha utilizado en estudios tanto in vivo como ex vivo. El socavado cortical se ha realizado en ratas, ratones y gatos de distintas edades (Graber y Prince, 1999 ; 2006 ; Chauvette et al., 2016).). Normalmente, las ratas se anestesian y se colocan en un marco estereotáxico antes de la exposición unilateral del área de interés, normalmente la corteza sensoriomotora. La duramadre y el suministro de sangre deben dejarse intactos después de la craneotomía. Un bisturí hecho a medida o una aguja de calibre fino, doblada en un ángulo de 90° a 2 mm de la punta, se baja hasta la sustancia blanca por debajo de la capa cortical VI y se gira 180°, se eleva y luego se gira de nuevo a su posición original antes de retirarla para cortarla transversalmente. la sustancia blanca subyacente. Se debe prestar atención para evitar cualquier daño a los principales suministros de sangre. Cuando se necesita un socavado más completo, se puede realizar un segundo corte transcortical con la aguja sin rotación (Graber y Prince, 1999 ; 2006)). Después de un período de maduración, los animales se sacrifican y se obtienen cortes coronales para registros electrofisiológicos e histología.

Al prepararse para un estudio de EEG in vivo, se pueden colocar electrodos de profundidad en la corteza circundante o contralateral, el hipocampo u otras regiones de interés. La colocación en matriz de electrodos es común en especies más grandes, como los gatos (Nita et al., 2006 ; Timofeev et al., 2013). Experimentos previos demuestran una reacción inmediata a la desaferenciación cortical parcial, lo que resulta en una reducción significativa de las amplitudes del potencial de campo local en las regiones por encima de la materia blanca seccionada. Además, el 70% de los animales experimentaron un cambio en la actividad oscilatoria lenta a descargas paroxísticas (Topolnik et al., 2003a ; 2003b). El inicio de las convulsiones en este modelo evoluciona a partir de una oscilación lenta y se caracteriza por el acortamiento de los períodos de silencio y el aumento de la amplitud de la despolarización durante los períodos activos. Dentro de un mes después de la socavación cortical, la actividad paroxística electrográfica se propaga a las regiones distales a la sección inicial y puede detectarse a partir de los electrodos correspondientes. En ratones, las convulsiones generalizadas se pueden detectar desde el electrodo principal, ubicado justo proximal a la socavación, dentro de horas o días después de la lesión (Chauvette et al., 2016).



Modelo de lesión cerebral traumática repetitiva y conmoción cerebral

La mayoría de los LCT son de gravedad leve y, a menudo, no se notifican y, por lo tanto, no se tratan. Las lesiones por impacto de cabeza cerrada son una causa común de conmoción cerebral y LCT. Las consecuencias de la lesión cerebral traumática repetitiva (rLCT, por sus siglas en inglés) y las conmociones cerebrales han ganado cada vez más atención con informes emergentes de alteraciones del estado de ánimo, el comportamiento y la función neurológica. Las conmociones cerebrales son extremadamente comunes en las lesiones relacionadas con los deportes, especialmente en los deportes de contacto y colisión, como el boxeo o el fútbol americano, lo que pone a los atletas en mayor riesgo de sufrir lesiones neurológicas, como la encefalopatía traumática crónica y la EPT (Mez et al., 2017) . El modelo rLCT imita los cambios celulares y moleculares inducidos por una LCT difusa, lo que representa LCT leves con conmoción cerebral. Shandra y Robel (2020) publicaron recientemente un protocolo detallado para reproducir rLCT usando un modelo de caída de peso modificado en ratones. Brevemente, un ratón anestesiado se coloca en una cámara de inducción con la cabeza colocada debajo del tubo de caída de peso sobre una almohadilla de espuma. El pasador del tubo de caída de pesas se suelta de modo que se deja caer una pesa de 100 g desde una altura de 50 cm directamente sobre el cuero cabelludo. Se inducen un total de 2 a 4 caídas de peso, con un período de recuperación de 45 minutos en el medio. Los implantes de electrodos de EEG se pueden colocar mediante cirugía estereotáxica el mismo día o al día siguiente.

El modelo rLCT se caracteriza por la falta de lesión focal en el cerebro, pérdida de conciencia, alta capacidad de supervivencia y aparición tardía de convulsiones (Shandra y Robel, 2020). También se ha observado tauopatía progresiva en modelos experimentales de rLCT y después de lesiones repetidas relacionadas con el deporte (McKee et al., 2009 ; Tagge et al., 2018). A diferencia de los modelos FPI o CCI, el modelo rLCT no requiere una apertura craneal o del cuero cabelludo, lo que reduce el riesgo de una mayor inflamación o infección.

H. Modelos animales grandes de epilepsia postraumática

Las especies de animales grandes, como los cerdos, se utilizan en la investigación traslacional debido a su neuroanatomía girencefálica y su importante composición de materia blanca. Sin embargo, una limitación del uso de estos animales es que la estructura laminar del hipocampo de cerdo no ha sido bien

caracterizada en comparación con la de una rata o un ratón. Sin embargo, el grupo de Wolf ha descrito un modelo porcino de hiperexcitabilidad y EPT relacionados con lesiones cerebrales y ha estado trabajando para dilucidar la estructura y la caracterización del hipocampo del cerdo (Ulyanova et al., 2018).

En el modelo porcino de LCT, el hallazgo neuropatológico principal es una lesión axonal difusa; sin embargo, se ha observado disfunción axonal y sináptica del hipocampo, así como hiperexcitabilidad regional, lo que sugiere que este modelo se puede adaptar para PTE (Meaney et al., 1995 ; Johnson et al., 2016 ; Wolf et al., 2017). La rotación con la cabeza cerrada induce una lesión cerebral difusa utilizando un actuador neumático HYGE a niveles de aceleración de rotación controlados para obtener la gravedad de la lesión deseada (Cullen et al., 2016). Brevemente, la cabeza del animal se asegura a una plataforma estereotáxica personalizada para animales grandes equipada con una abrazadera de hocico acolchada. El actuador neumático HYGE se monta en el equipo quirúrgico mediante un conjunto de varillaje personalizado que convierte el movimiento lineal en un movimiento angular. La rotación rápida de la cabeza se realiza dentro del plano coronal a velocidades entre 131 y 195 radianes/s. Las patologías observadas en el modelo porcino de LCT incluyen cizallamiento axonal, acumulación de tau, inflamación y aumento de la excitabilidad de la red en el hipocampo (Smith et al., 1999 ; Johnson et al., 2016 ; Wolf et al., 2017 ; Grovola et al. , 2020). Además, se ha documentado disfunción motora y cognitiva en cerdos después de una LCT (Friess et al., 2007).

Una desventaja importante de los modelos animales más grandes son los recursos y el tiempo adicionales necesarios para realizar los procedimientos quirúrgicos y la atención adecuados. Por lo tanto, los estudios con cerdos se han utilizado de manera inconsistente debido a su dificultad de implementación y mayor costo. Además, se ha establecido la inducción de LCT en gatos y perros, pero no se ha utilizado ampliamente para estudiar la EPT (Morganti-Kossmann et al., 2010). Sin embargo, más recientemente, la epilepsia canina natural se ha propuesto como una plataforma de traducción para nuevas terapias para los trastornos de la epilepsia (Davis et al., 2011). La prevalencia y la patología de la epilepsia canina natural son similares a las de la condición humana (Löscher et al., 1985). En un estudio que evaluó el riesgo de convulsiones en perros después de una lesión en la cabeza, se revisaron los registros de pacientes de 1343 razas diversas para detectar lesiones en la cabeza anteriores y convulsiones recurrentes



(Steinmetz et al., 2013). De los 236 perros con traumatismo craneoencefálico previo, el 18,6 % presentó convulsiones postraumáticas tempranas y/o tardías. Los tipos de convulsiones observados incluyeron estado epiléptico convulsivo, convulsiones tónico-clónicas parciales y generalizadas y convulsiones en racimo. Aunque estos datos parecen prometedores, el estudio tiene algunas deficiencias, incluida la dificultad para obtener suficientes cuestionarios o entrevistas telefónicas para obtener poder estadístico. Los estudios retrospectivos como estos no son tan factibles para la prueba de intervenciones terapéuticas.

I. Relevancia traslacional de modelos animales para la epilepsia postraumática

Ha habido mucho debate sobre la relevancia traslacional de los modelos animales a la condición humana para la investigación del trauma cerebral. Como se describió anteriormente, se han desarrollado numerosos modelos animales para replicar varios aspectos de LCT y se han utilizado para probar tratamientos potenciales. Aunque los animales más grandes tienen un tamaño y una fisiología más parecidos a los humanos, los roedores, como las ratas y los ratones, se utilizan más comúnmente en la investigación de PTE debido a la conveniencia de las operaciones de investigación. Los modelos más utilizados incluyen el modelo CCI, el modelo FPI, el modelo de impacto de caída de peso y el modelo de lesión por explosión. Sin embargo, estos modelos muestran efectos negativos intensos, como fractura de cráneo, hemorragia intracerebral, lesión axonal, muerte de células neuronales y tejido. Figura 1 describe consideraciones importantes de relevancia traslacional entre el uso de pequeños roedores para modelar la condición humana. Como modelos de postestado epiléptico (Reddy y Kuruba, 2013), los modelos de animales pequeños se utilizan con mayor frecuencia en estudios preclínicos posteriores a LCT, con el objetivo de mejorar y desarrollar una mejor comprensión de los mecanismos de recuperación y descubrir nuevos biomarcadores o terapias clínicas. Sin embargo, existen diferencias entre los animales pequeños y los humanos, así como limitaciones a tener en cuenta. Los humanos tienen 23 pares de cromosomas, mientras que las ratas y los ratones tienen 21 y 20, respectivamente. Aunque los genes humanos conocidos asociados con patologías de enfermedades tienen ortólogos correspondientes en el genoma de rata y ratón, sus tasas de sustitución sinónima son diferentes en los genes restantes. Además, existen muchas diferencias en la anatomía y complejidad del cerebro entre los animales pequeños y los humanos. También hay algunas analogías, es decir, parámetros cerebrovasculares (Cernak, 2006), pero la proporción de sustancia blanca: gris difiere enormemente,



haciendo que la interpretación de las alteraciones del comportamiento sea más desafiante (Cordeiro y Horn, 2015). Además, la LCT humana tiende a ser mucho más heterogénea tanto en la ubicación como en la causa de la lesión (p. ej., caída, accidente automovilístico, lesión deportiva, eventos militares, etc.) que los experimentos de laboratorio controlados. Sin embargo, existen muchas pruebas neurológicas y funcionales bien establecidas que pueden identificar cambios sensibles en la recuperación, la cognición o la función psiquiátrica. Estas evaluaciones funcionales son fundamentales para comparar la gravedad de las lesiones y los resultados no solo entre cohortes, sino también entre otros grupos de laboratorio, de manera similar a cómo la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de las lesiones al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en 2015). Además, la LCT humana tiende a ser mucho más heterogénea tanto en la ubicación como en la causa de la lesión (p. ej., caída, accidente automovilístico, lesión deportiva, eventos militares, etc.) que los experimentos de laboratorio controlados. Sin embargo, existen muchas pruebas neurológicas y funcionales bien establecidas que pueden identificar cambios sensibles en la recuperación, la cognición o la función psiquiátrica. Estas evaluaciones funcionales son fundamentales para comparar la gravedad de las lesiones y los resultados no solo entre cohortes, sino también entre otros grupos de laboratorio, de manera similar a cómo la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de las lesiones al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en) que los experimentos de laboratorio controlados. Sin embargo, existen muchas pruebas neurológicas y funcionales bien establecidas que pueden identificar cambios sensibles en la recuperación, la cognición



o la función psiquiátrica. Estas evaluaciones funcionales son fundamentales para comparar la gravedad de las lesiones y los resultados no solo entre cohortes, sino también entre otros grupos de laboratorio, de manera similar a cómo la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de las lesiones al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en) que los experimentos de laboratorio controlados. Sin embargo, existen muchas pruebas neurológicas y funcionales bien establecidas que pueden identificar cambios sensibles en la recuperación, la cognición o la función psiquiátrica. Estas evaluaciones funcionales son fundamentales para comparar la gravedad de las lesiones y los resultados no solo entre cohortes, sino también entre otros grupos de laboratorio, de manera similar a cómo la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de las lesiones al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en pero también otros grupos de laboratorio, de forma similar a como la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de la lesión al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en pero también otros grupos de laboratorio, de forma similar a como la escala de coma de Glasgow es el estándar de oro para identificar la gravedad de la lesión al llegar a la clínica. Discutimos algunas de estas evaluaciones neurológicas y funcionales en detalle en sección V de este manuscrito, “Comorbilidades del EPT”.

Dado que los traumatismos suelen asociarse con daños en la piel y los tejidos blandos, también deben tenerse en cuenta las diferencias en la cicatrización de heridas entre roedores y humanos. La epidermis y la dermis de los animales pequeños es más delgada que la de los humanos, lo que crea un desafío para la sutura de heridas. Sin embargo, los clips para heridas proporcionan una alternativa adecuada a las técnicas de sutura clásicas, que es rentable y rentable. Además, las ratas y los ratones tienen un menor riesgo de infección en comparación con los humanos debido a los procesos de cicatrización de heridas más rápidos y su capacidad para convertir la L-gluconogammalactona en vitamina C (Abdullahi et al., 2014).

La coagulopatía inducida por LCT se manifiesta como hemorragia intracraneal diseminada, sangrado sistémico o hematoma intracerebral y está estrechamente relacionada con malos resultados clínicos y convulsiones de aparición temprana (Abdelmalik et al., 2016). Un modelo animal que utiliza ratas



Sprague Dawley imita este escenario clínico específico, y el estudio realizado por Gangloff et al. (2018) sugiere una gran similitud con la coagulopatía traumática aguda humana en términos de temporalidad, tipo de lesión, mecanismos compensatorios y deficiencias en los sistemas de coagulación. Sin embargo, los resultados cuantitativos en la coagulación de la sangre no son totalmente transferibles debido a las diferencias específicas de especie en los factores de coagulación en el suero, como los factores de coagulación (F)V, FII, FXII y FXIII, que estaban elevados en ratas en comparación con humanos sanos. donantes (Karges et al., 1994). Además, los factores de coagulación FVIII, XI, X y XI se redujeron en ratas en comparación con el plasma humano combinado. Otros estudios han identificado una disminución del recuento de plaquetas y una reducción de la capacidad de respuesta a la trombina en animales pequeños en comparación con los humanos (Derian et al., 1995). Estos factores pueden afectar la identificación de biomarcadores para patologías inducidas por LCT.

Mecanismos neuropatológicos de la epilepsia postraumática

LCT pone en marcha una cascada multifacética de eventos celulares y moleculares que se superponen temporalmente, lo que finalmente conduce a PTE. La lesión primaria se refiere al traumatismo inmediato y la deformación del tejido que se produce en cuestión de segundos o minutos después de la agresión. Dentro de esta línea de tiempo, se libera una avalancha de neurotransmisores, seguida de la activación de los canales iónicos y la entrada de calcio. Se cree que las convulsiones inmediatas y tempranas ocurren como resultado directo del entorno excitotóxico, el daño mitocondrial, la inflamación y la lesión tisular. Aunque estas convulsiones no se consideran "epilépticas", pueden exacerbar el daño inicial (Temkin, 2009). La lesión secundaria involucra varios mecanismos fisiológicos asociados con el daño progresivo (Pitkanen et al., 2002). La activación crónica de cascadas inflamatorias, estrés oxidativo y edema provoca la acumulación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. Estos factores se ven agravados por la neurodegeneración, la disfunción mitocondrial y la interrupción prolongada de la homeostasis. Además, los mecanismos de autorreparación ocurren simultáneamente e incluyen procesos plásticos, como la remodelación axonal estructural, la neurogénesis, la gliosis y la angiogénesis (Lucke-Wold et al., 2015).

Clásicamente, la epileptogénesis se define como el período de tiempo en el que un cerebro normal se altera funcionalmente, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a las convulsiones y riesgo de SRS.



En el marco de la epilepsia adquirida, los investigadores se basaron en el contexto de un "período latente" en el que un ataque epileptogénico (mecánico, químico o de otro tipo) desencadenó una serie de cambios y finalmente terminó con la aparición de una convulsión. Sin embargo, ciertos procesos, como la plasticidad molecular y celular, las cascadas inflamatorias y la neurodegeneración, pueden continuar indefinidamente más allá de la aparición de la primera convulsión (Pitkanen et al., 2002; Dudek y Staley, 2012).). Recientemente, la Liga Internacional contra la Epilepsia revisó la definición de epileptogénesis para incluir la modificación de la enfermedad y el concepto de progresión continua de la epilepsia. Por lo tanto, el término "modificación de la enfermedad" tiene dos componentes principales: (i) el alivio o la prevención del desarrollo de convulsiones, denominado "antiepileptogénesis", y (ii) la modificación de las comorbilidades asociadas con la EPT. En la próxima sección, discutimos algunos de los principales mecanismos asociados con la progresión de la epileptogénesis, incluidos los cambios en la neuroinflamación, la ruptura de la barrera hematoencefálica (BBB), la alteración del paisaje epigenético y la reorganización de los circuitos neuronales.

A. Neuroinflamación

La inflamación local pretende ser una medida de protección beneficiosa después de una lesión tisular; sin embargo, las respuestas inflamatorias aberrantes pueden alterar la función neuronal y tener consecuencias graves, como la interrupción de la BBB y el desarrollo de convulsiones (Vezzani et al., 2013). La microglía y los astrocitos activados desempeñan un papel importante en la inflamación al liberar citocinas proinflamatorias en el entorno neuronal y promover la formación de cicatrices alrededor de la lesión tisular. Las cascadas de citocinas en el cerebro regulan vías importantes, como la función neuroendocrina, la plasticidad sináptica, el metabolismo de los neurotransmisores, la neurogénesis y la vía de la quinurenina (Paudel et al., 2018). Estos procesos innatos juegan un papel importante en la excitabilidad y supervivencia celular, promoviendo así la hiperexcitabilidad de la red. En particular, la vía de señalización de la interleucina (IL)-1/receptor tipo toll (TLR) se interrumpe y los receptores asociados IL-1R1, TLR2, TLR3 y TLR4 aumentan rápidamente después de la lesión celular y las convulsiones (Ravizza y Vezzani , 2006). Los efectos excitatorios de la IL-1 β se han informado en varias regiones del cerebro (Vezzani et al., 2011). IL-1 β reduce la inhibición de GABA dentro del área 3 de Cornu Ammonis (CA3) del hipocampo y aumenta la excitabilidad neuronal en CA1 al reducir el

N-metil D-aspartato (NMDA) y el flujo de salida del canal de calcio dependiente de voltaje (Zhang et al., 2010). Además, la inflamación inducida por lipopolisacáridos se asocia con una reducción del umbral de convulsiones en modelos de roedores tanto postnatales como adultos (Galic et al., 2009). Este efecto sobre el umbral de las convulsiones se puede revertir bloqueando la inducción de citocinas en la microglía activada (Galic et al., 2009).

También se ha demostrado que la inducción de ciclooxigenasa-2 (COX-2) promueve la epileptogénesis y contribuye al daño neuronal en varios modelos animales de epilepsia (Kulkarni y Dhir, 2009). La sobreexpresión de COX-2 intensifica las convulsiones inducidas por ácido kaínico y la mortalidad en ratones (Kelley et al., 1999). Wei et al. (2018) confirmaron que la expresión del ARNm de COX-2 se elevó significativamente después de un electrochoque máximo. Aunque la modulación de la vía COX-2/prostaglandina E2 (PGE2) se ha buscado como una estrategia terapéutica alternativa para controlar las convulsiones, un estudio cuidadoso de los inhibidores de la COX-2 no pudo prevenir por completo la aparición y el desarrollo de convulsiones espontáneas en un modelo de rata de estado epiléptico (Holtman et al., 2010). Además, se ha descubierto que la inhibición de la COX-2 exagera o atenúa la neurodegeneración inducida por la epilepsia, según las estrategias utilizadas para interferir con la vía de la COX-2 (Baik et al., 1999; Polascheck et al., 2010). Estos datos resaltan las formas en que la vía COX-2 afecta la epileptogénesis, pero la mediación de esta vía por sí sola no es suficiente para prevenir el desarrollo de convulsiones.

Una consideración importante de la inflamación en la EPT es su contribución a la pérdida celular progresiva después de la lesión. Los radicales libres y las proteasas se acumulan durante los períodos de inflamación, lo que favorece la peroxidación de lípidos y proteínas, el daño del ADN, la disfunción mitocondrial y la inducción de la apoptosis (Vezzani et al., 2013). El daño tisular, el estrés y su posterior liberación de citoquinas también interfieren negativamente con la neurogénesis y la neuroplasticidad a través de sus interacciones con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la señalización del receptor del receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB) (Goshen y Yirmiya, 2007; Ibrahim et al., 2016; Reddy et al., 2020). En un cerebro sano, el BDNF juega un papel crucial en la maduración de las neuronas mediante la regulación de los niveles de cloruro y la modificación de la señalización inhibitoria GABAérgica desde la despolarización hasta la hiperpolarización (Rivera et al., 2002). Sin embargo,



dentro del contexto de la lesión, se cree que la regulación positiva de BDNF y su receptor TrkB promueve el brote de fibras musgosas aberrantes (Dinocourt et al., 2006). Además, la lesión cerebral provoca un grupo selectivo de activación de linfocitos periféricos dependiente de la diferenciación-74 (CD74) que puede exacerbar la neurodegeneración (Tobin et al., 2014).

La neuroinflamación prolongada también afecta en gran medida la calidad de vida y complica las comorbilidades, lo que da pie para identificar terapias que exploren la asociación mecánica entre la EPT y la disfunción neuroconductual (Paudel et al., 2018). el interferón- α puede disminuir los niveles de BDNF, lo que ralentiza la tasa de proliferación celular en el hipocampo y afecta negativamente el aprendizaje y la consolidación de la memoria (Lotrich et al., 2013). Además, el aumento de la producción de citocinas provoca un desequilibrio de los neurotransmisores, como la serotonina y la dopamina, al desregular la vía de la quinurenina y alterar la función de transporte de los neurotransmisores (De la Garza y Asnis, 2003).). Los metanálisis de investigaciones existentes han concluido que los biomarcadores de inflamación más confiables en pacientes con depresión son niveles elevados de IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-1 β y proteína C reactiva, todos los cuales son aumentó significativamente con LCT (Miller et al., 2009). Juntos, estos procesos inflamatorios funcionan en conjunto para promover la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo y perturbar el sueño (Dantzer et al., 2008 ; Mukherjee et al., 2020).

B. Ruptura de la barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BBB) es una estructura particularmente importante para la homeostasis del sistema nervioso central (SNC). Cada vez hay más pruebas que demuestran que la BBB es un proceso fisiopatológico multifactorial que implica angiogénesis defectuosa, neuroinflamación, fisiología glial alterada, interacciones leucocitos-endoteliales y cambios hemodinámicos que provocan hiperexcitabilidad (Marchi et al., 2012) . Los trastornos de epilepsia y LCT se manifiestan con un grado variable de disfunción de BBB; sin embargo, el vínculo entre la permeabilidad de la BBB y las convulsiones se ha planteado como "el rompecabezas del huevo y la gallina" (Friedman, 2011). La insuficiencia vascular aguda con daño en la BBB es suficiente para causar convulsiones en ausencia de patologías del SNC o convulsivos químicos concomitantes (Marchi et al., 2007).). Además, las convulsiones crónicas focales son frecuentes en pacientes con malformaciones vasculares, como los

angiomas cavernosos (Kraemer y Awad, 1994). Las imágenes de resonancia magnética de los angiomas cavernosos a menudo se presentan con disfunción de la BBB, depósitos intracerebrales de hierro y acumulación de albúmina; estos tres factores se han identificado como características comunes de la LCT y la epilepsia del lóbulo temporal (van Vliet et al., 2007; Raabe et al . ., 2012).

Se ha demostrado que el daño de la BBB desencadena y mantiene convulsiones en modelos animales y en la experiencia humana (Marchi et al., 2007 ; van Vliet et al., 2007 ; Raabe et al., 2012). Tomkins et al. (2008) observaron una mayor asociación de la patología de la BBB en pacientes con EPT en comparación con pacientes con LCT sin convulsiones, lo que sugiere una correlación entre la ruptura de la BBB y la hiperexcitabilidad. Las áreas de interrupción de BBB se vincularon con una menor captación de glucosa en el cerebro, hipometabolismo y actividad neuronal anormal. Después de la exposición de la corteza cerebral en ratas, se observó una actividad epileptiforme hipsincrónica que implicaba la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica, así como un deterioro significativo de las uniones estrechas endoteliales. (Seiffert et al., 2004). La albúmina acumulada dentro del parénquima se asocia con la regulación a la baja de los canales de potasio que rectifican hacia adentro en los astrocitos, lo que afecta la capacidad de amortiguación y contribuye a la hiperexcitabilidad (Ivens et al., 2007). Además, la pérdida de acuaporinas expresadas en las puntas de los pies de los astrocitos afecta el flujo de agua y la regulación del potasio, alterando aún más el entorno homeostático del cerebro (Binder y Steinhäuser, 2006). Además, el daño de la BBB podría permitir que los niveles circulantes de zinc ingresen al cerebro con consecuencias devastadoras, que incluyen hiperexcitabilidad excesiva y convulsiones (Carver et al., 2016 ; Chuang y Reddy, 2019).). El zinc es un neuromodulador importante, y su capacidad para bloquear persistentemente los receptores GABA-A extrasinápticos en el cerebro tiene consecuencias dramáticas en la epileptogénesis.

La neuroinflamación también juega un papel fundamental en la permeabilidad de la BHE. Los niveles elevados de IL-1 β , IL-6 y TNF- α pueden aumentar la permeabilidad de la BBB y facilitar el movimiento de citoquinas ubicadas periféricamente hacia el SNC. Estas citoquinas se unen a los receptores en la vasculatura cerebral, produciendo mensajeros secundarios y subproductos tóxicos que comprometen aún más su integridad (Fabene et al., 2010 ; Yarlagadda et al., 2009).). Además, estos factores pueden desencadenar la activación de los astrocitos y la microglía residente, lo que contribuye



a su disfunción en la eliminación de neurotransmisores y la posterior secreción de marcadores inmunorreguladores. Se ha demostrado que la inyección sistémica de lipopolisacárido reduce el umbral convulsivo al pentilentetrazol, lo que sugiere que la inflamación periférica conduce a una BBB con fugas y a la posible infiltración de leucocitos circulantes periféricos (Marchi et al., 2012). La disfunción de la BBB representa una convergencia de aspectos patogénicos que a menudo crean bucles de retroalimentación positiva para una mayor exacerbación de la inflamación, el deterioro funcional y la permeabilidad de la BBB. Para una revisión completa sobre cómo el desglose de BBB afecta el desarrollo de PTE, consulte Dadas y Janigro, 2019 .

C. Modificaciones epigenéticas

La epigenética se refiere a los cambios plásticos en la expresión génica que ocurren sin alteración de la propia secuencia de ADN. En condiciones normales, las modificaciones epigenéticas son esenciales para el crecimiento, el desarrollo, el aprendizaje y la memoria, y la respuesta inmune (Hwang et al., 2017). Las modificaciones epigenéticas, como la metilación, acetilación y fosforilación del ADN/histonas, etc., se han implicado en un gran número de enfermedades, sobre todo el cáncer (Weber, 2010). La evidencia sugiere que la regulación epigenética de la expresión génica puede desempeñar un papel fundamental en la fisiología tanto de la epilepsia como de la LCT (Younus y Reddy, 2017); Nagalakshmi et al., 2018). Reddy et al. (2018a) demostraron que el butirato de sodio, inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), ralentizó significativamente el proceso de encendido en un modelo de ratón con epilepsia del lóbulo temporal cuando se administró antes de la estimulación eléctrica. Este estudio sugiere que los compuestos inhibidores de HDAC pueden poseer efectos anticonvulsivos con la capacidad de reducir el proceso de epileptogénesis. Además, el valproato se ha administrado como medicamento anticonvulsivo durante décadas, aunque su efecto inhibitor sobre las HDAC se desconocía hasta 2001 (Göttlicher et al., 2001).

La modificación de histonas es quizás la modificación epigenética más estudiada tanto en epilepsia como en LCT. Se ha observado una reducción de la acetilación de H4 después de la administración de pilocarpina en los loci del promotor GluR/Gria2, una región que codifica las subunidades del receptor AMPA y limita la permeabilidad al calcio (Huang et al., 2002). La regulación a la baja de GluR/Gria2 se asocia con hiperexcitabilidad e inicio de epileptogénesis. El mismo estudio también observó la



acetilación de H4 en el promotor BDNF, que aumenta después de la actividad convulsiva. Se cree que la fosforilación de H3 promueve la acetilación de las proteínas histonas, y múltiples estudios han encontrado evidencia sorprendente de la fosforilación de H3 después de las convulsiones inducidas por pilocarpina y ácido kaínico (Crosio et al., 2003 ; Sng et al., 2006).). Además, la hiperactividad de las proteínas HDAC ocurre en puntos de tiempo tempranos después de la FPI lateral (Zhang et al., 2008). Este aumento de la acetilación de H3/H4 se puede encontrar en todo el hipocampo, pero es particularmente visible en el CA3 (Gao et al., 2006). El aumento de la actividad de HDAC conduce a la susceptibilidad a las convulsiones y a la epilepsia postraumática tanto en modelos experimentales como en el entorno clínico (Huang et al., 2012 ; Dash et al., 2009).

Se ha demostrado que los cambios en la metilación global de histonas/ADN específico de la célula persisten hasta 8 meses después de la LCT (Haghghi et al., 2015). Muchos de los genes afectados se han asociado con hiperexcitabilidad, interrupción del ciclo del sueño y trastornos neuropsiquiátricos, como Nos1, Il1r1, Homer1, Per3 y el gen Aanat, que codifica la enzima responsable de catalizar la conversión de serotonina en melatonina (Haghghi et al., 2015). La metilación del ADN también juega un papel en la respuesta inflamatoria a la lesión. Dentro de las 24 horas posteriores a la lesión cerebral traumática, la hipometilación de la microglía promueve la transcripción activa de genes en áreas de necrosis generalizada (Zhang et al., 2007).). Además, un estudio de pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal encontró que la expresión de Dnmt1 y Dnmt3a era significativamente mayor en los controles epilépticos que en los sanos, lo que sugiere que las metiltransferasas de ADN anómalas pueden contribuir a la patogenia de las convulsiones (Zhu et al., 2012) . Los inhibidores de la ADN metiltransferasa se han mostrado prometedores para suprimir la excitabilidad neuronal en las neuronas del hipocampo (Nelson et al., 2008 ; Levenson et al., 2006).

D. Reorganización de circuitos neuronales

La culminación de las cascadas neuroinflamatorias, el debilitamiento de la integridad de la BBB y la modificación epigenética conducen a la consiguiente reorganización de los circuitos neurales a través de la pérdida progresiva de células, el brote axonal aberrante y la neurogénesis. Varios modelos experimentales han destacado la pérdida de interneuronas inhibitorias junto con circuitos excitadores recurrentes como base para la actividad epileptiforme hipsincrónica (Dudek y Spitz, 1997 ;



McCormick y Contreras, 2001 ; Golub y Reddy, 2022). El hipocampo es un sistema modelo para estudiar los cambios en los circuitos, ya que es particularmente susceptible a las lesiones y sufre una reorganización estructural después de una lesión cerebral traumática y en los trastornos de epilepsia (Kharatishvili et al., 2006 ; Hunt et al., 2009).;).

Los receptores GABA A son responsables de la mayoría de las señales inhibitorias en el cerebro. Las interneuronas GABAérgicas forman conexiones sinápticas locales sólidas con las células principales excitatorias para controlar la actividad de dos formas principales: inhibición fásica (sináptica) y tónica (extrasináptica) (Farrant y Nusser, 2005 ; Chuang y Reddy, 2018). La inhibición fásica se refiere a la rápida transmisión de información y activación de receptores en la unión sináptica después de la exposición a altas concentraciones de GABA liberado de las vesículas presinápticas. La inhibición tónica, por otro lado, está mediada por GABA A extrasinápticos, persistentemente activados por bajas concentraciones de GABA ambiental. Una característica histopatológica común de la EPT es la pérdida drástica de interneuronas inhibitorias en la circunvolución dentada y las regiones hiliares (Lowenstein et al., 1992). La pérdida de estas células se correlaciona con un aumento en la amplitud de la corriente tónica en la circunvolución dentada contralateral a la lesión cerebral traumática (Mtchedlishvili et al., 2010). Estudios adicionales informaron cambios en la configuración de la subunidad de los receptores GABA A después de la lesión por CCI, lo que también puede afectar el control inhibitorio (Gupta et al., 2012 ; Raible et al., 2012).

La neurodegeneración después de LCT afecta tanto a las neuronas principales como a las interneuronas, aunque no estaba claro si una población se pierde preferentemente. Carrón et al. (2020) examinó cómo LCT afecta a diferentes poblaciones de interneuronas, observando cambios heterogéneos de calbindina, parvalbúmina, calretinina, neuropéptido Y y somatostatina que expresan interneuronas en el hipocampo. Sus hallazgos sugieren una vulnerabilidad diferencial de las interneuronas en varias regiones del cerebro y funcionan después de una LCT. En un estudio reciente, realizamos un curso de tiempo de cuantificación estereológica imparcial en el hipocampo contralateral a CCI en los días 1, 3, 7, 30, 60 y 120. Las poblaciones de neuronas principales e interneuronas inhibitorias PV+ GABAérgicas habían disminuido en aproximadamente 30 % y 45%, respectivamente, a los 4 meses posteriores a la lesión; sin embargo, la degeneración de las interneuronas se aceleró a la de las células excitatorias. Además, la

fuerte disminución de las interneuronas coincidió con el inicio de las convulsiones espontáneas. Golub y Reddy, 2022). figura 3 destaca las regresiones lineales de la pérdida de células durante la epileptogénesis y su asociación temporal con el inicio de las convulsiones. Nuestros datos concuerdan con un estudio anterior del grupo de Hunt que encontró un cambio dramático en la diversidad y pérdida de interneuronas después de una lesión por contusión (Frankowski et al., 2019). Como han señalado estudios previos, la circunvolución dentada y las regiones hiliares mostraron la mayor pérdida de interneuronas inhibitorias (Hunt et al., 2011 ; Gupta et al., 2012). La pérdida de células, ya sea excitatoria o inhibitoria, obliga a la reorganización de estos circuitos neurales, lo que contribuye a la patología continua de la epileptogénesis. La restauración del equilibrio excitatorio e inhibitorio puede ser posible con el trasplante de células madre neuronales (Ngwenya et al., 2018). Estos animales también exhibieron una recuperación mejorada y un reconocimiento de objetos novedosos en comparación con los animales FPI no trasplantados.

Las células granulares dentadas excitatorias no suelen estar conectadas entre sí. Sin embargo, varios laboratorios han demostrado la plasticidad reactiva de estos circuitos en modelos de LCT y epilepsia (Kharatishvili et al., 2006 ; Hunt et al., 2009 ; 2010 ; Bolkvadze y Pitkänen, 2012). El brote aberrante de fibras musgosas se refiere a la germinación de colaterales de axones desde células granulares dentadas hacia la capa molecular interna, formando circuitos excitadores funcionalmente recurrentes. Estos cambios en el circuito local son fáciles de detectar con la inmunohistoquímica de Timm y se han reproducido consistentemente en tejidos humanos y de roedores (Sutula et al., 1989 ; Hunt et al., 2010).). La brotación de fibras musgosas es generalmente más robusta después de una lesión cerebral traumática grave versus leve, lo que sugiere que el grado de brotación se correlaciona tanto con la gravedad de la lesión como con el riesgo de convulsiones (Hunt et al., 2012). La brotación se observa con mayor frecuencia en el hipocampo ipsilateral a la LCT; sin embargo, el daño no se limita al hemisferio lesionado y puede influir en la reorganización de los circuitos con una mayor densidad de fibras musgosas (Pischituta et al., 2018). El brote aberrante puede proporcionar un medio para la sincronización de la red regional, que es particularmente vulnerable si la inhibición basal se pierde o se ve afectada por la pérdida o disfunción celular.



Los precursores neurales proliferan en áreas tanto proximales como distales al impacto de LCT. Gran parte de esta proliferación constituye la cicatriz astrogliótica que se forma alrededor del sitio de la lesión (Kernie et al., 2001). También se han encontrado cambios en la tasa de neurogénesis después de LCT, y la migración ectópica de estas células recién nacidas puede afectar la excitabilidad del circuito neural. Las células recién nacidas inducidas por LCT han aumentado la ramificación dendrítica proximal al soma y un alcance dendrítico más amplio que persiste a través de la madurez celular (Villasana et al., 2015). La neurogénesis ha sido un punto de controversia en la epileptogénesis, con algunos informes que sugieren una mayor proliferación celular después de una LCT (Dash et al., 2001; Gao et al., 2009), mientras que otros observan una neurogénesis reducida (Rola et al., 2006). Sin embargo, las diferencias en la tasa de neurogénesis pueden deberse en parte a la proximidad de la lesión, el punto de tiempo de la muestra de tejido después de la LCT o incluso la posibilidad de muerte selectiva de células recién nacidas vulnerables (Gao et al., 2008). Yu et al. (2008) observaron tanto la regulación al alza de la activación de células progenitoras inactivas de tipo 1 en el hipocampo lesionado como la eliminación progresiva de las células progenitoras que expresan doblecortina de tipo 2. Al mismo tiempo, el hipocampo contralateral también experimentó una regulación positiva de los progenitores de tipo 1, lo que sugiere que la lesión cerebral traumática puede tener un impacto diferente en el daño que en la señalización compensatoria. Además, la gravedad de la lesión afecta la neurogénesis en diferentes etapas (Wang et al., 2016a). Independientemente de la ubicación, la gravedad o el momento posterior a la lesión, se ha sugerido que la fluctuación de las células nacidas en las capas hiliares y moleculares de la circunvolución dentada desempeña un papel en la epileptogénesis (Danzer, 2019). Villasana et al. (2015) encontraron que las células granulares del recién nacido inducidas por LCT reciben un equilibrio normal de entradas excitatorias e inhibitorias y están involucradas en el procesamiento de información, pero sugirieron que los cambios anatómicos inducidos por LCT y los patrones de proyección dendrítica pueden ser la causa principal de las propiedades de red de neurogénesis desadaptativas. Se ha descubierto que la sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina 1 aumenta la supervivencia de las células granulares recién nacidas al tiempo que inhibe la migración ectópica, la principal implicación de los cambios en los circuitos asociados con la neurogénesis (Carlson et al., 2014).



;Littlejohn et al., 2020). Por lo tanto, la expresión condicional de IGF-1 astrocítico puede ser beneficiosa para reducir la reactividad de los astrocitos y preservar la cognición después de una LCT.

E. Hiperactividad de la ruta de la rapamicina en los mamíferos

La vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) regula varias funciones fisiológicas y, en el cerebro, está involucrada en la proliferación y supervivencia celular, la morfología neuronal y la síntesis de proteínas (Bockaert y Marin, 2015). La desregulación de esta vía se ha implicado en varios trastornos cerebrales, incluido el complejo de esclerosis tuberosa, el ganglioglioma y la displasia cortical focal, todos los cuales pueden potencialmente o con certeza conducir a la epilepsia (Liu et al., 2014a). Además, se ha identificado un papel de la señalización de mTOR en el traumatismo cerebral, aunque está rodeado de controversia (Chen et al., 2007a). Algunos estudios sugieren que la inhibición de mTOR, mediante la administración del inhibidor de mTOR rapamicina, previene la lesión neuronal y la muerte celular después de una LCT (Erlich et al., 2007 ; Nikolaeva et al., 2016), mientras que otros sugieren que el aumento de la señalización de mTOR promueve una mayor recuperación de la función y la regeneración, y este aumento transitorio de la señalización de mTOR después de una LCT puede ser fundamental para estimular la proliferación de células madre neurales (Wang et al., 2016b) .

CONCLUSIONES

Las lesiones en la cabeza son una de las principales causas de epilepsia adquirida. La epileptogenicidad que ocurre después de una LCT es un trastorno de red crónico complejo con hiperexcitabilidad y conectividad neuronal para la hipsincronización. La investigación de PTE ha progresado lentamente debido a muchos problemas complejos. Las agencias de financiación federal, como el Departamento de Defensa de EE. UU. y los Institutos Nacionales de Salud, han hecho de la investigación de LCT y PTE una prioridad principal debido a la carga de enfermedad en militares y civiles en riesgo de sufrir enfermedades crónicas discapacitantes después de lesiones cerebrales. LCT es una de las principales causas de EPT, especialmente en adultos jóvenes. Alrededor del 35 % al 40 % de las personas con EPT tienen un inicio dentro de los seis meses; 50% dentro de un año; y casi el 80% dentro de los dos años de la lesión cerebral. La latencia del EPT es muy variable y puede ocurrir incluso 15 años después del traumatismo craneoencefálico. El retraso en el desarrollo de SRS presenta un desafío importante para las investigaciones clínicas y preclínicas. Sin embargo, dicho período de latencia representa una



oportunidad excepcional para las intervenciones terapéuticas. En la actualidad, hay un énfasis renovado para identificar las vías celulares y moleculares a través de las cuales las convulsiones son orquestadas por LCT. El pronóstico clínico mediante estudios controlados es fundamental.

Nuestra comprensión de la epileptogénesis evoluciona continuamente a medida que se mejoran los modelos animales para simular la condición humana. Los modelos FPI y CCI son los principales modelos experimentales de PTE, y varios grupos de investigación han implementado el registro continuo de EEG como el estándar de oro de la actividad cerebral epileptiforme. Estos modelos son muy útiles para dilucidar aún más los mecanismos de la epileptogénesis y probar nuevas intervenciones terapéuticas. Existen diferencias críticas en los patrones de lesión, los factores genéticos y los parámetros de resultado que deben considerarse en el contexto de la validación del modelo para la fisiopatología, la frecuencia de las convulsiones y los déficits de comportamiento que recuerdan a la EPT humana. Además, está surgiendo una nueva línea de biomarcadores de proteínas y de imágenes, y los avances en el análisis de EEG de aprendizaje automático ayudarán en la predicción de convulsiones y diagnósticos de pacientes. Un interés en evolución en este campo es encontrar la base genética de la susceptibilidad diferencial a la EPT mediante la identificación de factores que pueden contribuir a resultados variables entre poblaciones expuestas a la misma lesión cerebral, aunque solo una fracción desarrollará convulsiones posteriormente. (Chuang y Reddy, 2018a ; Reddy et al., 2021).

El tratamiento de LCT y la prevención de PTE es un desafío complejo y desalentador. Las categorías heterogéneas de lesiones, las variaciones en las respuestas patológicas, el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas frente a las crisis psicógenas no epilépticas y la dificultad de potenciar los ensayos clínicos y preclínicos hacen que esta tarea sea aún más compleja. El objetivo fundamental de la investigación sobre la epilepsia es identificar terapias que puedan prevenir, interrumpir o revertir el proceso epileptógeno (Clossen y Reddy, 2017).). Idealmente, las estrategias terapéuticas también deberían aliviar las comorbilidades asociadas con la EPT y, por lo tanto, ayudar a mejorar los problemas de calidad de vida, incluidas las oportunidades sociales y laborales. Como se discutió en esta revisión, dicha intervención aún no se ha identificado; sin embargo, la última década ha proporcionado datos prometedores que demuestran los efectos modificadores de la enfermedad, antiinflamatorios y neuroprotectores de compuestos de prueba seleccionados, lo que sugiere que este objetivo no es poco

realista. En general, existe una mayor necesidad de optimizar la investigación preclínica y clínica para prevenir la EPT después de una LCT. Para optimizar y lograr este objetivo crítico, existen muchos desafíos y brechas críticas en el conocimiento que deben abordarse, que incluyen: (a) reclutamiento de nuevos equipos con experiencia multidisciplinaria para estudiar LCT/PTE y sus comorbilidades; (b) optimizar los modelos y marcadores preclínicos para reducir la replicación de los esfuerzos y mejorar el valor predictivo de los modelos experimentales para la clínica; (c) descubrir señales patológicas celulares y moleculares y reorganización de redes en regiones cerebrales asociadas con EPT; (d) identificar períodos de latencia precisos y biomarcadores válidos para el seguimiento longitudinal de estrategias terapéuticas para la prevención de la EPT; y (e) identificar las estrategias más prometedoras para el desarrollo preclínico y clínico de tratamientos para prevenir el EPT y sus comorbilidades. Por lo tanto, los esfuerzos de investigación futuros deben dirigirse a llenar estos vacíos para abrir nuevas fronteras en el campo de la terapéutica de la EPT. Las agencias nacionales de investigación están considerando activamente programas especiales y hojas de ruta para fomentar la investigación temática multidisciplinaria

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abbasi B, Goldenholz DM (2019) Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia* 60:2037–2047. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Abdelmalik PA, Boorman DW, Tracy J, Jallo J, Rincon F (2016) Acute traumatic coagulopathy accompanying isolated traumatic brain injury is associated with worse long-term functional and cognitive outcomes. *Neurocrit Care* 24:361–370. [PubMed] [Google Scholar]
- Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG (2014) Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci* 71:3241–3255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, Kenworthy T, Spencer AE, Faraone SV (2014) Mild traumatic brain injury and ADHD: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Atten Disord* 18:576–584. [PubMed] [Google Scholar]
- Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER (2017) Biofluid biomarkers of traumatic brain injury. *Brain Inj* 31:1195–1203. [PubMed] [Google Scholar]



- Agoston DV, Vink R, Helmy A, Risling M, Nelson D, Prins M (2019) How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 36:1724–1737. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M (2006) Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 108:433–439. [PubMed] [Google Scholar]
- Ahmed F, Plantman S, Cernak I, Agoston DV (2015) The temporal pattern of changes in serum biomarker levels reveals complex and dynamically changing pathologies after exposure to a single low-intensity blast in mice. *Front Neurol* 6:114. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Alles JF, Fehlmann T, Fischer U, Backes C, Galata V, Minet M, Hart M, Abu-Halima M, Grässer F, Alenhof HP, et al. (2019) An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res* 47:3353–3364. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Alyu F, Dikmen M (2017) Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr* 29:1–16. [PubMed] [Google Scholar]
- Andrade P, Nissinen J, Pitkänen A (2017) Generalized seizures after experimental traumatic brain injury occur at the transition from slow-wave to rapid eye movement sleep. *J Neurotrauma* 34:1482–1487. [PubMed] [Google Scholar]
- Andrade-Valenca LP, Dubeau F, Mari F, Zelmann R, Gotman J (2011) Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology* 77:524–531. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA (1998) A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 338:20–24. [PubMed] [Google Scholar]
- Atif H, Hicks SD (2019) A review of MicroRNA biomarkers in traumatic brain injury. *J Exp Neurosci* 13:1179069519832286. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Atkins CM, Truettner JS, Lotocki G, Sanchez-Molano J, Kang Y, Alonso OF, Sick TJ, Dietrich WD, Bramlett HM (2010) Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy. *Eur J Neurosci* 32:1912–1920. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]



- Avsar E, Empson RM (2004) Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy. *Neuropharmacology* 47:427–437. [PubMed] [Google Scholar]
- Babbage DR, Yim J, Zupan B, Neumann D, Tomita MR, Willer B (2011) Meta-analysis of facial affect recognition difficulties after traumatic brain injury. *Neuropsychology* 25:277–285. [PubMed] [Google Scholar]
- Baik EJ, Kim EJ, Lee SH, Moon C (1999) Cyclooxygenase-2 selective inhibitors aggravate kainic acid induced seizure and neuronal cell death in the hippocampus. *Brain Res* 843:118–129. [PubMed] [Google Scholar]
- Bailes JE, Dashnaw ML, Petraglia AL, Turner RC (2014) Cumulative effects of repetitive mild traumatic brain injury. *Prog Neurol Surg* 28:50–62. [PubMed] [Google Scholar]
- Bao YH, Bramlett HM, Atkins CM, Truettner JS, Lotocki G, Alonso OF, Dietrich WD (2011) Post-traumatic seizures exacerbate histopathological damage after fluid-percussion brain injury. *J Neurotrauma* 28:35–42. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Bar-Klein G, Lublinsky S, Kamintsky L, Noyman I, Veksler R, Dalipaj H, Senatorov VV, Jr, Swissa E, Rosenbach D, Elazary N, et al. (2017) Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain* 140:1692–1705. [PubMed] [Google Scholar]
- Barlow DH (2004) *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. 2nd Edition. Guilford Press, New York. [Google Scholar]
- Barnes CA (1979) Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 93:74–104. [PubMed] [Google Scholar]
- Barnes DE, Kaup A, Kirby KA, Byers AL, Diaz-Arrastia R, Yaffe K (2014) Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. *Neurology* 83:312–319. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Baumann CR, Stocker R, Imhof HG, Trentz O, Hersberger M, Mignot E, Bassetti CL (2005) Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology* 65:147–149. [PubMed] [Google Scholar]



- Baumann CR, Werth E, Stocker R, Ludwig S, Bassetti CL (2007) Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study. *Brain* 130:1873–1883. [PubMed] [Google Scholar]
- Benabid AL, Benazzous A, Pollak P (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17 (Suppl 3):S73–S74. [PubMed] [Google Scholar]
- Ben Shimon M, Shavit-Stein E, Altman K, Pick CG, Maggio N (2020) Thrombin as key mediator of seizure development following traumatic brain injury. *Front Pharmacol* 10:1532. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Berdichevsky Y, Dryer AM, Saponjian Y, Mahoney MM, Pimentel CA, Lucini CA, Usenovic M, Staley KJ (2013) PI3K-Akt signaling activates mTOR-mediated epileptogenesis in organotypic hippocampal culture model of post-traumatic epilepsy. *J Neurosci* 33:9056–9067. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

