

Artículo de revisión

Mecanismos fisiopatológicos de las crisis de ausencia en modelos animales

Pathophysiological mechanisms of absence seizures in animal models

Juan Manuel Ibarra Hernández^{1*} , Benny Rubén Vázquez Martínez¹ , Ma. del Carmen Cortés Sánchez² , José Ramón Eguibar Cuenca^{2,3} , Gustavo Rafael Govea Torres¹ , Marlene Marisol Perales Quintana¹ , Francisco Javier Guzmán de la Garza^{1,4} 

¹Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

²Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ³Dirección de Desarrollo Internacional. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2638>

*Correspondencia: Juan Manuel Ibarra Hernández. Avenida José Eleuterio González #235 norte, Colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, C.P. 64460. Teléfono: 8183294203. México. Correo electrónico: juanmibarrahdz@hotmail.com

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

Las crisis de ausencia son un tipo de epilepsia generalizada caracterizada por una breve pérdida de conciencia y descargas espiga-onda en el electroencefalograma. Estas crisis resultan de una disfunción en el sistema GABAérgico, donde una disminución en la actividad de los receptores GABA_A fásicos en la corteza somatosensitiva, junto con un aumento en la inhibición por receptores GABA_A tónicos en el circuito tálamo-cortical, facilita estas descargas. En este circuito, el núcleo reticular del tálamo desempeña un papel esencial en el inicio y control de las descargas espiga-onda. Se realizó una búsqueda en bases de datos científicas sobre los mecanismos de generación de estas crisis, el acoplamiento del circuito tálamo-cortical y los modelos animales disponibles. Los modelos genéticos sin daño estructural, como las ratas GAERS y WAG/Rij, han sido fundamentales para el estudio de crisis en circuitos intactos. Sin embargo, los modelos genéticos desmielinizantes, como las ratas tremor y *taiep*, permiten observar cómo la pérdida de mielina afecta la duración y sincronización de las descargas. La desmielinización no solo incrementa la duración de las descargas, sino que también modifica la dinámica del circuito, subrayando la importancia de estudiar tanto factores estructurales como funcionales en la epilepsia de ausencia y abriendo vías para enfoques terapéuticos más completos. La presente revisión analiza la fisiopatología de las crisis de ausencia, centrándose en los cambios funcionales del circuito tálamo-cortical y la influencia de la desmielinización.

Palabras clave: Circuito tálamo-cortical; crisis de ausencia; descargas espiga-onda; desmielinización; rata *taiep*; receptor GABA_A

Abstract

Absence seizures are a type of generalized epilepsy characterized by a brief loss of consciousness and spike-and-wave discharges on the electroencephalogram. These seizures result from dysfunction in the GABAergic system, where a decrease in the activity of phasic GABA_A receptors in the somatosensory cortex, along with an increase in tonic inhibition by GABA_A receptors in the thalamocortical circuit, facilitates these discharges. In this circuit, the thalamic reticular nucleus plays an essential role in the initiation and control of spike-and-wave discharges. A search in scientific databases was conducted to examine the mechanisms underlying these seizures, the coupling of the thalamocortical circuit, and the available animal models. Genetic models without structural damage, such as GAERS and WAG/Rij rats, have been fundamental in studying seizures in intact circuits. However, demyelinating genetic models, like tremor and *taiep* rats, allow for observation of how myelin loss affects the duration and synchronization of discharges. Demyelination not only increases the duration of discharges but also modifies the circuit's dynamics, highlighting the importance of studying both structural and functional factors in absence epilepsy and opening pathways for more comprehensive therapeutic approaches. This review analyzes the pathophysiology of absence seizures, focusing on functional changes in the thalamocortical circuit and the influence of demyelination.

Keywords: Thalamo-cortical circuit, absence seizures, demyelination, spike-wave discharges, *taiep* rat, GABA_A receptor.

I. Introducción

La epilepsia es el padecimiento cerebral crónico más frecuente en todo el mundo, reportándose hasta 50 millones de pacientes, con 2.4 millones de casos nuevos diagnosticados a nivel global cada año.¹ De los cuales 5 millones corresponden a Latinoamérica,² existiendo un total de entre 1.4 a 2.5 millones de pacientes con epilepsia en México. La epilepsia representa el 28% de los pacientes que asisten a la consulta de neurología.³

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia, el término crisis se refiere a la aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal o excesiva en el cerebro.⁴ Se denomina epilepsia al padecimiento del cerebro definido por uno de los siguientes criterios:

1. Al menos dos crisis no provocadas que ocurren con más de 24 horas de diferencia.
2. Una crisis con la probabilidad del 60 % de que aparezcan crisis adicionales, después de dos crisis no provocadas en los próximos 10 años.
3. El diagnóstico de algún síndrome epiléptico. Con base en lo propuesto por Fisher y cols., 2017.

Particularmente las crisis de ausencia, un tipo de epilepsia generalizada, se caracterizan por una pérdida transitoria de la conciencia, acompañada en el registro electroencefalográfico de descargas de espiga-onda.^{5,6} A lo largo de la historia, se han propuesto diversas teorías para explicar el origen de las crisis, desde enfoques del origen generalizado hasta focales, todos ellos centrados en la función del circuito tálamo-cortical.⁷ Aunque existen distintos mecanismos sugeridos para la génesis de estas crisis, un aspecto de reciente interés es el impacto de las alteraciones estructurales en dicho circuito, como la desmielinización, que desincroniza las descargas tálamo-corticales y, en

consecuencia, facilita la aparición de crisis epilépticas.⁸⁻¹¹

Estas crisis resultan de una disfunción en la neurotransmisión mediada por el ácido γ -aminobutírico (GABA). En la corteza somatosensitiva ocurre una disminución de la actividad de los receptores GABA tipo A (GABA_A), mientras que en el circuito tálamo-cortical se observa un incremento en la inhibición mediada por los mismos receptores. Dentro de este circuito, el núcleo reticular del tálamo (NRT) juega un papel clave, regulando la generación y propagación de las descargas espiga-onda.^{6,12}

Los modelos animales han sido una herramienta clave para el estudio de estos mecanismos con mayor detalle. El empleo de distintos modelos genéticos como las ratas GAERS y WAG/Rij ha permitido investigar la fisiopatología de las crisis de ausencia en cerebros sin daño estructural significativo; mientras que los modelos genéticos con desmielinización, como las ratas tremor y *taiep*, proporcionan una oportunidad única para estudiar cómo la pérdida progresiva de mielina afecta la dinámica del circuito tálamo-cortical y la aparición de las crisis de ausencia.^{8,9,11} La presente revisión tiene como objetivo analizar la fisiopatología de las crisis de ausencia, enfocándose en los cambios funcionales del circuito tálamo-cortical y la influencia de la desmielinización. Se abordan los modelos animales, con énfasis en los modelos genéticos de crisis con desmielinización, para comprender cómo se altera la dinámica del circuito.

2. Materiales y métodos

Para esta revisión se realizó una búsqueda de literatura científica en *PubMed*, *Scopus*, *ScienceDirect* y *Google Scholar*, utilizando términos clave en español e inglés como "crisis de ausencia", "modelo animal", "desmielinización", "rata *taiep*", "rata

tremor", "rata GAERS", y "rata WAG/Rij". Se incluyeron estudios experimentales en modelos animales que analizaran la fisiopatología de las crisis de ausencia, centrándose en el circuito tálamo-cortical y los efectos de la desmielinización. Los estudios seleccionados debían estar publicados en inglés o español, ser revisados por pares y presentar datos originales. Se excluyeron revisiones, artículos de opinión y estudios exclusivamente en humanos.

La búsqueda, realizada hasta mayo de 2024, incluyó estudios que describieran modelos animales de crisis de ausencia y aquellos con alteraciones desmielinizantes. Los modelos se compararon en términos de la frecuencia y morfología de las descargas espiga-onda, la progresión de la desmielinización y su relevancia para patologías humanas. También se incluyeron datos sobre la caracterización electrofisiológica de los circuitos tálamo-corticales.

Los artículos se seleccionaron mediante revisión de títulos, resúmenes y textos completos, agrupando los resultados en tablas descriptivas y sintetizándolos de forma narrativa debido a la heterogeneidad entre estudios. La certeza de la evidencia se evaluó cualitativamente, destacando la consistencia de los resultados y sus limitaciones para aplicaciones clínicas.

3. Estudio de la fisiopatología de las crisis de ausencia

Las crisis de ausencia se conocen desde el siglo XVIII, y fueron descritas por Poupart en 1705, más tarde por Tissot en 1770 quien las denominó *le petit mal* o pequeño mal.⁷ En el siglo XIX, en 1873 el neurólogo inglés John Hughlings Jackson propuso dos puntos de vista contradictorios sobre el "origen" del foco epiléptico de estas crisis:⁷

1) La teoría del origen generalizado de las crisis de ausencia: Las descargas espiga-onda tienen origen en la corteza cerebral de ambos hemisferios.¹³

2) La teoría de origen focal de las crisis de ausencia: Las descargas espiga-onda tienen su origen en un área determinada de la corteza cerebral y desde ésta se propagan hacia el tálamo y de nuevo a la corteza, en un circuito reverberante.¹³

A lo largo de la historia aparecieron más pruebas que se contraponen a la teoría del origen generalizado de las crisis de ausencia; creándose una serie de hipótesis que apoyan, más bien, el "origen focal" (Figura 1).

4. Hipótesis centroencefálica de Penfield y Jasper, 1957

La hipótesis centroencefálica de Penfield y Jasper, formulada en 1957, hace referencia a una teoría en el campo de la neurociencia que busca explicar la organización funcional del cerebro, en especial la relación entre las áreas motoras y sensitivas de la corteza cerebral. Esta teoría sugiere que la estimulación de los núcleos talámicos intralaminares a baja frecuencia provoca la generación de descargas espiga-onda, lo que respalda un origen subcortical de estas descargas y evidencia un patrón sincrónico entre ambos hemisferios cerebrales.⁷ Para explorar esta relación, se empleó la técnica de estimulación cerebral directa, que consistía en aplicar pequeños impulsos eléctricos sobre el cerebro de pacientes conscientes previo a cirugía de epilepsia. Durante estas estimulaciones, los pacientes reportaban sensaciones específicas o realizaban movimientos involuntarios al activar áreas concretas del cerebro, con aparición de las descargas espiga-onda.^{7,14}

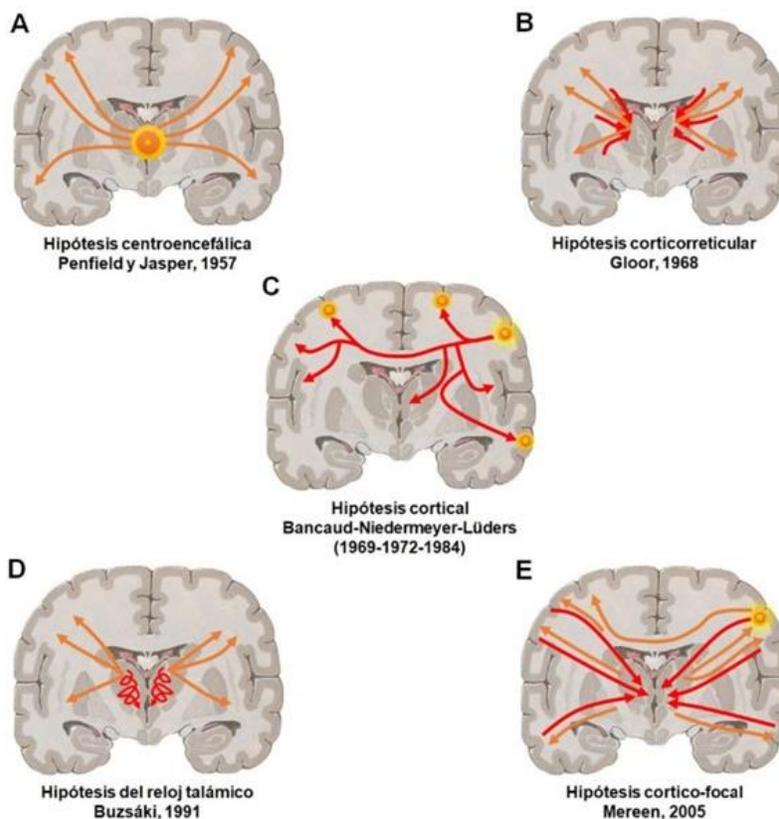


Figura 1. Las cinco hipótesis que se han propuesto para explicar el origen de las crisis de ausencia. A) La hipótesis centroencefálica propone un origen subcortical de las descargas espiga-onda con generalización hacia ambos hemisferios. B) La hipótesis corticorreticular propone que las descargas espiga-onda se deben a una oscilación anormal dentro de la red corticorreticular, rompiendo algún tipo de retroalimentación entre la corteza cerebral y los núcleos subcorticales. C) La hipótesis cortical propone que es la corteza frontal donde se generan los focos de descargas espigas-onda desde las cuales se propagan a otras áreas corticales. D) La hipótesis del reloj talámico propone que existe una ritmicidad en la red tálamo reticular adicional a la propiedad marcapasos de las neuronas talámicas, las cuales imponen su ritmo a la corteza cerebral. E) La hipótesis cortico-focal propone que una hiperexcitación sincrónica de unas pocas neuronas piramidales corticales pueden originar una rápida propagación hacia otras regiones de la corteza, a través de la red tálamo-cortical. Modificado de Meeren y cols., 2005.¹⁴

5. Hipótesis corticorreticular de Gloor, 1968

La hipótesis centroencefálica, se generó con base en investigaciones sobre la inducción del patrón espiga-onda al administrar fármacos quimioconvulsivantes en la corteza frontal de gatos y monos.^{15,16} La sincronía depende entonces de la corteza somatosensitiva y de las estructuras subcorticales.¹⁷ Por lo que, Gloor propuso la hipótesis “corticorreticular”, la cual sugiere que las descargas sincrónicas centroencefálicas anormales en la red de

neuronas corticorreticulares provocan una ruptura en la retroalimentación negativa entre la corteza cerebral y los núcleos subcorticales. Este proceso se lleva a cabo a través del sistema reticular talámico. Para probar esta hipótesis, se utilizó un modelo de gato con epilepsia inducida por penicilina, que actúa como antagonista del receptor GABA_A. Este modelo permitió estudiar las alteraciones en la sincronización de las descargas neuronales y su relación con la epilepsia. Además, los estudios de Meeren y cols. en 2005 y Avoli en 2012

proporcionaron más evidencia para apoyar la hipótesis corticorreticular.^{7,14}

6. Hipótesis cortical de Bancaud-Niedermeyer-Lüders (1969-1972-1984)

La hipótesis cortical de Bancaud-Niedermeyer-Lüders, describe que los registros electroencefalográficos en pacientes con descargas espiga-onda mostraron que las crisis de ausencia podrían localizarse inicialmente en la corteza cerebral, particularmente en el lóbulo frontal.¹⁸ Estas observaciones sugieren que las descargas espigas-onda son secundarias a una descarga en la corteza frontal, que se propaga rápidamente sobre toda la corteza cerebral a través de las vías cortico-corticales.¹⁴ Adicionalmente, Niedermeyer y Lüders (1972, 1984) propusieron que las epilepsias generalizadas son la expresión de una anomalía cortical; mientras que el tálamo es secundario en las interacciones tálamo-corticales fisiológicas. Por lo que la hipótesis “cortical” propone que la corteza frontal es la que genera focos de descargas espigas-onda desde las cuales se propagan rápidamente sobre otras áreas corticales.^{14,18}

7. Hipótesis del reloj talámico de Buzsáki, 1991

Demostrada en ratas de laboratorio con la administración en el tálamo de bloqueadores del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), como la ketamina, los cuales reducen la frecuencia y el mantenimiento del disparo de las neuronas tálamo-corticales, obteniéndose descargas espiga-onda corticales de alto voltaje de baja frecuencia. Por lo anterior, en 1991 Buzsáki concluyó que existe una ritmicidad en la red tálamo-reticular aparte de la propiedad marcapaso de las neuronas talámicas, y que estas neuronas imponen su ritmo en la corteza cerebral, proponiendo así la denominada hipótesis del “reloj talámico”.¹⁹

8. Hipótesis cortico-focal de Meeren, 2005

En el 2005, Meeren propuso la hipótesis “cortico-focal” (Figura 1), en la cual una hiperexcitación sincrónica de unas pocas neuronas piramidales, en la región perioral de la corteza somatosensitiva, pueden originar una rápida propagación hacia otras regiones de la corteza cerebral, desencadenando una cascada de impulsos a través de la red tálamo-cortical que produce el patrón característico de descargas espiga-onda.¹⁴ Adicionalmente, sus resultados de estudios realizados en el modelo de gato con epilepsia inducida con penicilina demostraron que estas crisis de ausencia son un fenómeno cortical focal y que por lo tanto no es influenciado por el tálamo.^{20,21} Adicionalmente, el aumento de la excitabilidad cortical²² y el síndrome de privación de GABA en la corteza cerebral²³ influyen en la aparición, aumento de frecuencia y en la cantidad de oscilaciones del circuito tálamo-cortical y, por lo tanto, en la aparición del patrón espiga-onda en el electroencefalograma. Posteriormente, mediante registros intracelulares, se describió en modelos genéticos de crisis de ausencias un posible origen de las descargas espiga-onda en la capa V y VI de la corteza somatosensitiva en el área de representación de la cara, en particular la región perioral.¹⁴

9. ¿Qué es el circuito tálamo-cortical?

El circuito tálamo-cortical es un circuito relevante para la regulación de la información aferente a la corteza cerebral, su cambio en la velocidad de ritmo genera los husos del sueño y los complejos K típicos de la segunda fase del sueño de ondas lentas (SOL) o también llamado sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR). Este circuito está formado por cuatro tipos de neuronas, dos de las cuales son excitadoras: las piramidales y las tálamo-corticales; y dos inhibitorias: las del NRT y las interneuronas

inhibitorias corticales.²⁴ Las neuronas tálamo-corticales envían dos tipos de proyecciones hacia la corteza cerebral: las específicas que son consideradas como la principal proyección excitadora hacia las neuronas piramidales de la capa cortical VI;

y las no específicas, las cuales no discriminan entre las distintas capas corticales.²⁵ Ambas proyecciones excitan al NRT y están sujetas a su inhibición por retroalimentación negativa (Figura 2).²⁵

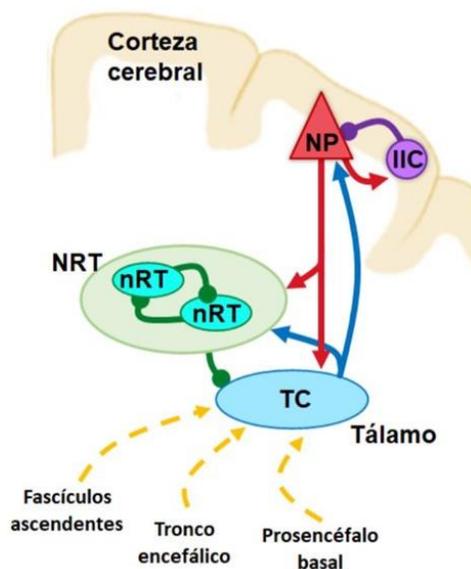


Figura 2. Circuito tálamo-cortical. Este circuito está formado por cuatro tipos de neuronas, dos de las cuales son excitadoras: las piramidales (NP) y las tálamo-corticales (TC); y dos inhibitorias; las neuronas reticulares talámicas (nRT) y las interneuronas inhibitorias corticales (IIC). Las neuronas tálamo-corticales reciben información sensitiva de los fascículos ascendentes, del tronco encefálico y del prosencéfalo, enviándola posteriormente a las neuronas piramidales de la capa cortical VI, excitando también al núcleo reticular del tálamo (NRT) que las inhibe por retroalimentación negativa. Las neuronas piramidales retroalimentan al tálamo y tienen sinapsis colaterales con otras neuronas piramidales, así como con las interneuronas inhibitorias corticales, que las inhiben por retroalimentación negativa. Las neuronas piramidales de la capa V constituye la principal vía excitatoria de la corteza cerebral hacia las neuronas tálamo-corticales. Las sinapsis excitatorias se muestran con punta en flecha, mientras que las sinapsis inhibitorias se muestran con un extremo en círculo lleno y las líneas discontinuas amarillas son vías aferentes al tálamo.

10. Neuronas piramidales de la corteza cerebral

Las neuronas piramidales retroalimentan al tálamo y forman circuitos locales al hacer sinapsis colaterales con otras neuronas piramidales, así como con las interneuronas inhibitorias corticales, que son responsables de disminuir sus frecuencias de disparo por retroalimentación negativa. Las neuronas piramidales de la capa V constituyen la principal vía excitatoria de la corteza hacia las neuronas tálamo-corticales.²⁵

11. Neuronas tálamo-corticales

Las neuronas tálamo-corticales son numerosas y tienen largas proyecciones dirigidas a las diferentes capas de la corteza cerebral.²⁶ Las propiedades electrofisiológicas intrínsecas son importantes en la generación de los diferentes patrones de disparo y para la sincronización de las oscilaciones en las neuronas tálamo-corticales en su salida hacia las neuronas piramidales en la corteza cerebral.²⁶ Estas células se caracterizan por corrientes transitorias de Ca^{+2} tipo T, que

generan espigas de bajo umbral, y por una corriente catiónica activada por hiperpolarización mediada por los canales HCN (siglas en inglés de canales activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos), que despolariza a través de los canales de Ca^{+2} tipo T, involucrada en las oscilaciones de 0 a 4 Hz propias del sueño de ondas lentas. También presentan corrientes de Ca^{+2} activadas por alto voltaje (tipos L y N), así como corrientes de sodio y potasio dependientes de voltaje.²⁶

12. Núcleo reticular del tálamo

El NRT está formado principalmente por neuronas de tipo GABAérgicas, las cuales participan en la regulación de las aferencias corticales y también en la generación del ritmo cortical;²⁷ estas neuronas cuentan con numerosos canales de calcio de tipo T en sus dendritas distales.²⁷ El 90% de las neuronas del NRT llegan a hacer sinapsis con las neuronas tálamo-corticales en el tálamo, mientras que el otro 10% hacen sinapsis en las neuronas de una red local también denominadas interneuronas locales, cuya función es regular el flujo de información de las neuronas reticulares hacia las neuronas tálamo-corticales.²⁷ Las neuronas del NRT generan descargas oscilatorias o en ráfaga seguidas por descargas tónicas de un solo potencial de acción.²⁸ Las descargas en ráfaga son potenciales de acción de alta frecuencia debidos a la activación de corrientes de sodio y de potasio que se suman a espigas de bajo umbral generadas por las corrientes de Ca^{+2} tipo T, los cuales activan a su vez a corrientes de Ca^{+2} de alto umbral produciendo una corriente hiperpolarizante. Cuando la entrada de Ca^{+2} activa una corriente catiónica de entrada no selectiva, da como resultado la despolarización lenta y la generación de descargas tónicas de potencial de acción único.²⁸⁻³⁰

13. Modelos animales para el estudio de las crisis de ausencia

La disponibilidad de modelos animales de epilepsia brinda una oportunidad para investigar sus mecanismos fisiopatológicos. La comprensión de los mecanismos epileptogénicos proporciona el marco conceptual necesario para la creación de nuevas opciones terapéuticas.

Actualmente existen dos tipos de modelos animales empleados para el estudio de las crisis de ausencia: los inducidos farmacológicamente y los genéticos.⁹ El hecho de que las crisis de ausencia en humanos se caracterizan por ser impredecibles y espontáneas, hace que los modelos genéticos sean una herramienta relevante para el estudio de esta patología. Los modelos poligénicos en roedores con este tipo de epilepsia son: la rata GAERS de Strasbourg, Francia,³¹ la rata WAG/Rij de Glaxo/Rijswijk de los Países Bajos;³² la rata “tremor” de Kyoto, Japón;³³ así como la rata *taiep*, del acrónimo temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis descrita en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en Puebla, México (Tabla 1).^{8,34} Los cuatro modelos muestran descargas espiga-onda bien definidas en la corteza cerebral (Figura 3), pero cabe resaltar que dos, la rata *taiep* y la rata tremor, tienen desmielinización del sistema nervioso central.

Los modelos de ratas GAERS y WAG/Rij presentan características electroclínicas distintivas que imitan las crisis de ausencia humanas. En ambos modelos, las crisis de ausencia comienzan en edades tempranas, alrededor de los 2 a 4 meses de edad, y se caracterizan por la aparición de descargas espiga-onda en el electroencefalograma, con frecuencias que oscilan entre 7 y 11 Hz en la rata GAERS y 7.5 a 9.5 Hz en la WAG/Rij.^{32,35-38} Estas descargas se

acompañan de episodios de pérdida transitoria de la conciencia, observada indirectamente en la rata mediante la conducta que se caracteriza por una mirada fija y una interrupción momentánea del comportamiento, con una frecuencia de 15 a 30 episodios por hora en ambos modelos. Además, las crisis finalizan bruscamente, retornando a un patrón electroencefalográfico normal, lo que reproduce con gran precisión las crisis de ausencia típicas observadas en humanos.^{32,35-38}

14. Las crisis de ausencia de las ratas con desmielinización

Tanto la rata tremor como la rata *taiep* son modelos de epilepsia con desmielinización que comparten características clave en el estudio de las crisis de ausencia. La rata tremor presenta descargas espiga-onda de 5 a 7 Hz a partir de las 5 semanas de edad. Este modelo también presenta crisis tónicas y una patología que incluye hipomielinización y vacuolización en diversas áreas del sistema nervioso central, semejante a la enfermedad humana de Canavan.^{33,36,39} La rata *taiep*, por su parte, comienza a mostrar crisis de ausencia a los 3 meses en los machos, y a los 6 meses en las hembras, con una frecuencia de 6.3 Hz, con un cuadro clínico que la hace un modelo de desmielinización por tubulinopatía por hipomielinización con atrofia de núcleos basales y cerebelo,⁴⁰⁻⁴³ incluye además ataxia locomotora, inmovilidad tónica, y finalmente parálisis de las extremidades posteriores. Ambos modelos ofrecen una perspectiva única sobre cómo la desmielinización afecta la aparición y evolución de las crisis de ausencia, proporcionando información relevante para el estudio de patologías humanas que combinan epilepsia y desmielinización. A diferencia de la rata tremor que tiene una sobrevida corta, la rata *taiep* tiene una

sobrevida mayor de los 24 meses de edad.^{40,41,44}

La rata *taiep* tiene una hipomielinización inicial seguida de una desmielinización progresiva del sistema nervioso central, sin que se afecte el sistema nervioso periférico.⁴⁵⁻⁴⁷ Esta patología en la rata es causada por una mutación en el gen de la tubulina β -4A (*TUBB4A*) produce una alteración en los oligodendrocitos, afectando los mecanismos de transporte desde el retículo endoplásmico rugoso hacia la porción Cis del aparato de Golgi,⁴⁸ induciendo la disminución generalizada de las proteínas de la mielina.⁴⁹ Este fenotipo se hereda de manera autosómica recesiva.³⁴

15. Generación del ritmo cortical por el circuito tálamo-cortical y su afectación en las crisis de ausencia

Las aferencias corticales a las neuronas tálamo-corticales generan ritmos de alta frecuencia, los cuales definen la alerta cerebral durante la vigilia, con frecuencias de 18 a 35 Hz.⁵⁰ Por el contrario, cuando existe la activación paralela de las células del NRT y de las neuronas de la corteza cerebral se producen oscilaciones de baja frecuencia de 0 a 4 Hz, y en el tránsito del ritmo rápido a uno lento se producen los husos típicos del sueño de ondas lentas.⁵⁰

Los hallazgos en los últimos años indican que las crisis de ausencia son causadas por una disfunción en el circuito tálamo-cortical, que se caracteriza por el decremento en las aferencias hacia la corteza somatosensitiva debido a la inhibición mediada por receptores GABA_A tónicos de las neuronas tálamo-corticales, localizados principalmente en los núcleos intralaminares rostrales y en el núcleo ventrobasal del tálamo.^{28,51} El aumento de la inhibición por los receptores GABA_A tónicos es causado por la acumulación del neurotransmisor GABA, debido a una disfunción en su recaptura por los

astrocitos;⁵² por un aumento en la expresión de canales de Ca²⁺ tipo T en las neuronas del NRT;^{12,52,53} y por la disminución en la inhibición de los receptores GABA_A fásicos en las neuronas piramidales de la corteza

somatosensitiva, lo que las hace hiperexcitables.^{12,53}

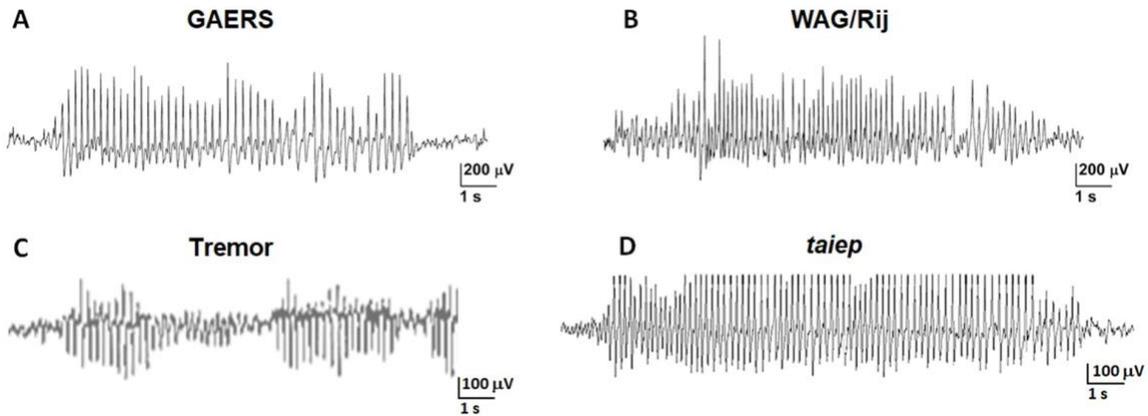


Figura 3. Patrón característico de las descargas espiga-onda durante una crisis de ausencia en los cuatro modelos en ratas. Descargas espiga-onda en A) una rata GAERS, B) una rata WAG/Rij, C) una rata tremor y D) una rata *taiep*. Tomadas de Kovács y cols., 2014; Serikawa y cols., 1987; Eguibar y Cortés, 2010.^{9,33,54}

Tabla 1. Modelos genéticos para el estudio de las crisis de ausencia.

Modelo	Origen	Tipo de epilepsia	Edad de inicio de las crisis	Número de crisis	Frecuencia de las descargas espiga-onda	Patología
Rata GAERS ³¹	Francia	Crisis de ausencia típicas	2 meses	76 a 80 crisis/hora	7 a 11 Hz	↑ Receptores GABA _A en las neuronas tálamo-corticales. Mutación en el gen Cav3.2 del canal de calcio tipo T.
Rata WAG/Rij ³²	Países Bajos	Crisis de ausencia de dos patrones: 1. Espigas positivas mientras el animal permanece inmóvil. 2. Espigas negativas no se acompañan de inmovilidad	3 a 4 meses	16 a 18 crisis/hora	7.5 a 9.5 Hz	↓ Receptor GABA _A en la región somatosensitiva de la corteza cerebral.
Rata tremor ³³	Japón	Crisis de ausencia con crisis tónicas	5 semanas	11 crisis/hora	5 Hz	Deleción en el gen para la enzima <i>aspartoacilasa</i> en el cromosoma 11 (enfermedad de Canavan) Esperanza de vida de 5 meses.
Rata <i>taiep</i> ^{8,34}	México	Crisis de ausencia típicas	3 meses en machos 6 meses en hembras	30-35 crisis/hora en el macho adulto	6 Hz	Mutación en el gen de la tubulina β-4A (<i>TUBB4A</i>) que causa la leucodistrofia H-ABC. Con esperanza de vida normal.

La inducción de descargas espiga-onda mediante la administración de penicilina en la corteza cerebral sin conexiones talámicas en gatos anestesiados,⁵⁵ junto con la identificación de un foco cortical en las capas V y VI de la corteza somatosensitiva en la región perioral en modelos genéticos de ratas con crisis de ausencia,^{56,57} respaldan el origen cortical de estas crisis. Estas evidencias sugieren que es la corteza cerebral la que inicia y sincroniza las descargas espiga-onda, antes de que los paroxismos se propaguen a los núcleos talámicos.¹⁴

Por otro lado, estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* muestran que el NRT es una estructura crucial implicada en la génesis de las descargas espiga-onda, siendo las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular las que operan como marcapaso al inhibir las neuronas tálamo-corticales durante las crisis de ausencia.⁵⁸ Se ha reportado en los modelos genéticos en rata con crisis de ausencia la pérdida de la función del transportador de GABA tipo 1 (GAT-1), el cual se localiza exclusivamente en los astrocitos del tálamo en humanos y roedores, y es responsable de la actividad potenciada de los receptores de GABA_A tónicos.^{51,52} En este mismo contexto, se ha obtenido un aumento de hasta un 37% en la expresión de la enzima *glutamato descarboxilasa* de 67 kDa (GAD-67) en homogenizados del NRT, empleando inmunohistoquímica en un modelo de ratón con crisis de ausencia comparado con el control sin crisis.⁵⁹ Así mismo, en el ratón Stargazer, otro modelo de crisis de ausencia, se ha reportado un incremento en las subunidades $\gamma 1$ y $\gamma 2$ del receptor GABA_A en el núcleo ventro-postero-medial del tálamo, el cual recibe aferencias del NRT.⁶⁰ Estos datos sugieren que existe un aumento en la síntesis del neurotransmisor GABA, y que además este neurotransmisor participa en la inhibición de las aferencias corticales.⁶⁰

Mediante registros intracelulares en los componentes del circuito tálamo-cortical durante una descarga espiga-onda en la rata GAERS, se reportó que las descargas corticales que llegan al núcleo reticular del tálamo causan potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP, de sus siglas en inglés) que aunado con las corrientes entrantes de los canales de Ca⁺² tipo T generan una ráfaga de potenciales en meseta en el NRT. Las descargas del NRT y de la corteza cerebral provocan en las neuronas tálamo corticales del complejo ventrobasal del tálamo una serie de potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP, de sus siglas en inglés) y excitatorios que raramente producen potenciales de acción.^{6,61,62}

El tálamo sin duda desempeña un papel en el mantenimiento y la sincronización de las crisis de ausencia, siendo las neuronas GABAérgicas del NRT las que participan activamente durante las descargas espiga-onda corticales.²⁶

Estudios de registro electrofisiológico multisitio han mostrado que 1.5 segundos antes del inicio de las descargas espiga-onda existe un incremento en el acoplamiento bidireccional de los microcircuitos en la corteza somatosensitiva, específicamente en las capas corticales IV, V y VI.⁶³⁻⁶⁵ Después de esta actividad, se observa un incremento en el acoplamiento entre la corteza somatosensitiva y el tálamo, con un aumento en el ritmo delta del electroencefalograma previo a la descarga espiga-onda, representando un estado de preparación para el inicio de la descarga misma.^{63,66}

Durante la descarga espiga-onda existe un aumento del acoplamiento direccional de la corteza cerebral al NRT y de este núcleo hacia los núcleos talámicos.^{63,67} Las aferencias GABAérgicas del NRT disminuyen la probabilidad de disparo de las neuronas

tálamo-corticales.⁵¹ Un segundo previo al cese de la descarga espiga-onda, la región caudal del NRT aumenta su acoplamiento con la región rostral, mientras disminuye el acoplamiento direccional de la corteza somatosensitiva y el NRT.⁶⁴ Para finalmente, dar término a la descarga espiga-onda, quedando solo un aumento en el acoplamiento entre la corteza somatosensitiva y los núcleos talámicos posteriores, que aún se desconoce su rol.⁶⁴

16. Comparación de las descargas espiga-onda en el humano y la rata *taiep*, GAERS y WAG/RIJ

Morfológicamente, a las descargas espiga-onda se les ha identificado como una primera espiga positiva (1S) que sugiere potenciales locales de la corteza cerebral, seguido de una segunda espiga positiva (2S) generada por potenciales que provienen de la corteza al tálamo, ambas espigas incrementan en amplitud en registros frontales; y una onda (W) producto de la reverberación tálamo-cortical (Figura 4).⁶⁷⁻⁶⁹

En la rata *taiep* se puede apreciar incremento en la duración de la onda (W) que incluso enmascara la primera espiga positiva (1S) de la siguiente descarga espiga-onda, probablemente por la patología desmielinizante que enlentece la transmisión de los potenciales de acción dentro del circuito tálamo-cortical (Figura 4).

La desmielinización afecta la velocidad de conducción de los axones, y es un factor determinante en la modulación de los patrones de disparo en las neuronas del circuito tálamo-cortical. La pérdida de mielina genera una ralentización de los impulsos eléctricos, lo que provoca una asincronía entre las áreas corticales y talámicas.^{10,43,70,71} Esto podría explicar por qué en la rata *taiep* se observa un patrón espiga-onda modificado en comparación con los modelos sin desmielinización, como la GAERS o WAG/Rij, en los que las espigas y

las ondas están más claramente delimitadas. Adicionalmente, estudios recientes han sugerido que la desmielinización no solo afecta la velocidad de conducción, sino también la capacidad de las neuronas para generar potenciales de acción sostenidos, lo que contribuye a la disfunción en el circuito y a la prolongación de las descargas en la rata *taiep*.^{48,72} Aun con la desmielinización progresiva que afecta a la rata *taiep*, su circuito tálamo-cortical mantiene cierta funcionalidad, lo que se demuestra al no mostrar cambios en la frecuencia y morfología de las descargas espiga-onda con la edad en la rata.^{72,73} Esto sugiere que la patología de la rata *taiep*, aunque deteriora la función normal del circuito, no es suficiente para desorganizar completamente las interacciones entre el tálamo y la corteza, como ocurre en otros modelos más severos de desmielinización.⁷³

La patología desmielinizante de la rata *taiep* otorga múltiples panoramas para desencadenar las descargas espiga-onda. Desde el desacople del circuito tálamo-cortical visto en estudios de potenciales provocados visuales, auditivos o somatosensitivos al estimular el nervio ciático o peroneo donde se muestra un retraso significativo en sus componentes corticales.^{10,70,74,75} Incluso al estimular la corteza cerebral motora en la rata *taiep* la onda D (directa) y la onda I (indirecta) se fusionan debido al retraso sináptico de la vía cortico-espinal.⁷⁵ De la misma manera en los potenciales auditivos provocados, la rata *taiep* presenta umbrales auditivos normales, pero con un retraso en la latencia de las ondas III y IV, por lo que la mutación en la tubulina solo afecta las vías centrales y corticales de la rata.^{43,75} Es muy relevante mencionar que las alteraciones en los potenciales provocados auditivos son similares entre las ratas *taiep* con respecto a lo encontrado en una paciente con H-ABC de Chiapas, México.^{43,70} De hecho, los

potenciales somatosensitivos del nervio femorocutáneo tienen una homología entre lo reportado en la paciente y en la rata *taiep*.⁷⁵ Lo anterior sustenta que el circuito tálamo-cortical de la rata *taiep* se encuentra desmielinizado; sin embargo, este circuito no es afectado por el patrón progresivo desmielinizante de la leucodistrofia que presenta la rata.

En particular, los modelos de desmielinización, como la rata *taiep*, aportan una perspectiva única sobre el impacto de la pérdida de mielina en la dinámica del circuito tálamo-cortical, extendiendo la duración de las ondas espiga

y ralentizando la transmisión sináptica. Esto contrasta con modelos genéticos como las ratas GAERS y WAG/Rij, en los cuales las crisis ocurren en cerebros sin daño estructural evidente. Estos hallazgos no solo subrayan la relevancia del circuito tálamo-cortical en la epilepsia de ausencia, sino que también sugieren que la desmielinización desempeña un papel clave en la modulación de estas crisis. Comprender estos mecanismos abre nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos específicos para patologías que combinan epilepsia y desmielinización, ofreciendo un enfoque más completo para su manejo clínico.

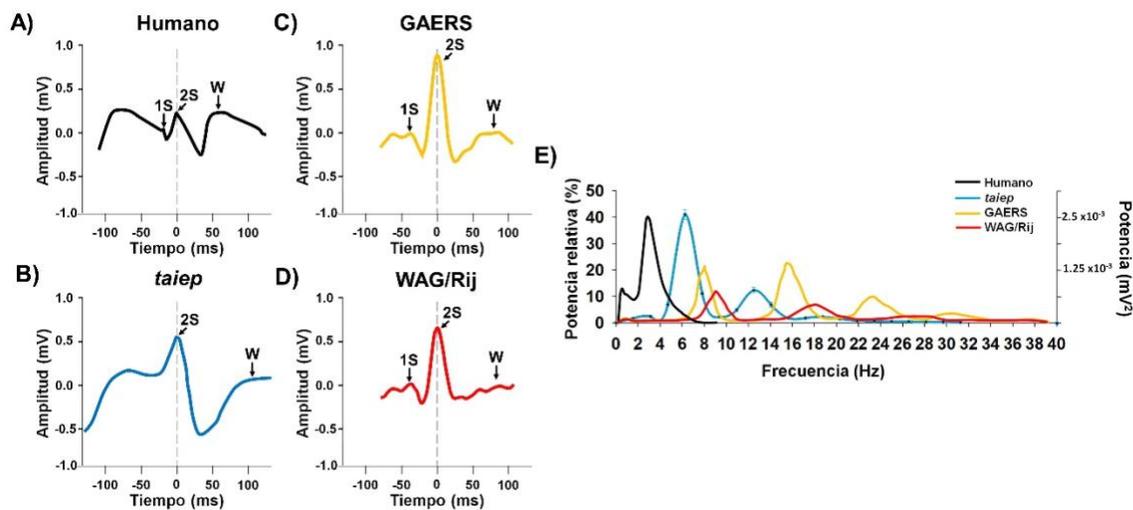


Figura 4. Morfología de las descargas espiga-onda. A) Descarga espiga-onda de un paciente femenino de 12 años de edad con diagnóstico de epilepsia de ausencia típica; B) en una rata *taiep* de 6 meses de edad; C) en una rata GAERS; D) en una rata WAG/Rij. Se consideró la segunda espiga positiva (2S) de la descarga espiga-onda como el tiempo cero de los registros. E) Espectro de potencia de las descargas espiga-onda en un paciente con epilepsia de ausencia y los modelos en roedores. El “eje de ordenadas” para el espectro de la descarga espiga onda del paciente se colocó del lado derecho de la gráfica. Note que las descargas espiga-onda de la rata *taiep* tienen frecuencias más lentas, incluso la onda (W) tiene una mayor duración respecto a las ratas GAERS y las WAG/Rij, enmascarando a la primera espiga positiva (1S). Tomados de Weir, 1965; Amor y cols., 2009; Akman y cols., 2010.^{68,70,76}

17. Conclusión

En conclusión, el análisis de los modelos animales de crisis de ausencia confirma el papel esencial del circuito tálamo-cortical en la generación de estas crisis, las cuales se originan en un foco cortical debido a una

disfunción GABAérgica que reduce la inhibición en la corteza somatosensitiva. El NRT interviene en el mantenimiento y la finalización de las descargas espiga-onda, sincronizando la actividad entre el tálamo y la corteza. La desmielinización, como la observada en modelos como la rata *taiep*,

altera esta dinámica al prolongar la duración de las descargas y enlentecer la transmisión sináptica, aumentando así la frecuencia y complejidad de las crisis en comparación con los modelos sin daño estructural. Estos hallazgos destacan la importancia del circuito tálamo-cortical en la epilepsia de ausencia y sugieren que un enfoque terapéutico que considere tanto las alteraciones estructurales como funcionales podría ser crucial para el tratamiento eficaz de patologías combinadas de epilepsia y desmielinización.

18. Conflicto de interés

Los autores del artículo declaran no tener conflicto de intereses.

19. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. [Fecha de consulta 26 de diciembre de 2024] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy.2024>.
2. Acevedo C. Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. Organización Panamericana de la Salud. 2013 3-48.
3. Kestel D, Acevedo C, Tulio Medina M, Mesa T, Rodríguez, J. Epilepsia en Latinoamérica. Unidad de Salud Mental y Uso de Sustancias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Liga Chilena contra la Epilepsia, la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y Buró Internacional por la Epilepsia (IBE). 2013 1-110. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/opac-ms/media/digitales/La%20epilepsia%20en%20Latinoam%C3%A9rica..pdf>
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 55(4): 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
5. Posner E. Absence seizures in children. *BMJ Clin Evid* 2013 12: 1-15.
6. Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 2002 3: 371-382. <https://doi.org/10.1038/nrn811>
7. Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia* 2012 53(5): 779-789. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03421.x>.
8. Eguibar JR, Cortés C. Modelos de crisis de ausencia en roedores. *Gac Med Mex* 2010 146 (5): 332-338.
9. Eguibar JR, Cortés C. El mutante de mielina *taiep* como modelo de crisis de ausencia. *Gac Med Mex* 2010 146 (1): 11-18.
10. Eguibar JR, Cortés MC, Roncagliolo M. The myelin mutant rat *taiep* showed an alteration in the central components of somatosensory and motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008 119: S153. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(08\)60562-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(08)60562-3)
11. Eguibar JR, Cortes C, Ahumada-Juárez JC, Piazza V, Hernandez VH. The myelin mutant *taiep* rat as a model for developmental brain disorders. Diagnosis, management and modeling of neurodevelopmental disorders. *Dev Neurosci*. 2021: 557-566. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817988-8.00049-X>

12. Crunelli V, Leresche N, Cope DW. GABAA receptor function in typical absence seizures. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. National Center for Biotechnology Information (NCBI). 2012 4: 1-17.
13. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Epilepsy: A paroxysmal cerebral dysrhythmia. *Epilepsy Behav* 2002 3(4): 395-401. [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(02\)00050-1](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(02)00050-1).
14. Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures. *Arch Neurol* 2005 62(3): 371. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.371>
15. Marcus E, Watson C. Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat. Interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal, and adiencephalic preparation. *Arch Neurol* 1966 14: 601-610. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470120033006>.
16. Marcus EM, Watson W. Symmetrical epileptogenic foci in monkey. *Arch Neurol* 1968 19(3): 99-116. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00480010117010>
17. Fischer-Williams M, Poncet M, Richie D, Naquet R. Light-induced epilepsy in the baboon, *Papio papio*: cortical and depth recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968 25: 557-569. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90235-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90235-6)
18. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Generalized epilepsies: a review. *Cleve Clin Q* 2013 51(2): 205-226. <https://doi.org/10.3949/ccjm.51.2.205>
19. Buzsáki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991 41(2-3): 351-364. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90332-i](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90332-i)
20. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: Initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004 123(2): 299-336. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.051>
21. Fuentealba P, Timofeev I, Steriade M. Prolonged hyperpolarizing potentials precede spindle oscillations in the thalamic reticular nucleus. *Proc Natl Acad Sci* 2004 101(26): 9816-9821. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402761101>
22. Blumenfeld H, McCormick DA. Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurosci* 2000 20(13): 5153-5162. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-13-05153.2000>
23. Brailowsky S, Kunimoto M, Silva-Barrat C, Menini C, Naquet R. Electroencephalographic study of the GABA-withdrawal syndrome in rats. *Epilepsia* 1990 31(4): 369-377. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05490.x>
24. Guillery RW, Feig SL, Lozsádi DA, Lozsádi DA, Lozsádi DA. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. *Trends Neurosci* 1998 21(1): 28-32. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01157-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01157-0)
25. Kostopoulos GK. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the

- continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 2000 111(2): S27-S38. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00399-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00399-0)
26. Tononi G. Neuronal substrates of sleep and epilepsy. *Neuroscience* 2005 132(4): 1199.
27. Fuentealba P, Steriade M. The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Prog Neurobiol* 2005 75(2): 125-141. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.01.002>
28. Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski TJ, Steriade M. Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thalamus Relat Syst* 2001 1(1): 53-69. [https://doi.org/10.1016/S1472-9288\(01\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1472-9288(01)00004-8)
29. Bal T, McCormick DA. Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J Physiol* 1993 468(1): 669-691. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019794>
30. Bal BYT, McCormick DA. Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J Physiol* 1993 468(1): 669-691. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019794>
31. Lannes B, Micheletti G, Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Warter JM. Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neurosci Lett* 1988 94(1-2): 187-191. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90293-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90293-5)
32. van Luijtelaar ELJM, Coenen AML. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett* 1986 70(3): 393-397. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90586-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90586-0)
33. Serikawa T, Ohno Y, Sasa M, Takaori S. A new model of petit mal epilepsy: Spontaneous spike and wave discharges in tremor rats. *Lab Anim* 1987 21(1): 68-71. <https://doi.org/10.1258/002367787780740635>
34. Holmgren B, Urbá-Holmgren R, Riboni L, Vega-SaenzdeMiera EC. Sprague Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy and paralysis. *Lab Anim Sci* 1989 39(3): 226-228.
35. Coenen AML, van Luijtelaar ELJM. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 2003 33(6): 635-655. <https://doi.org/10.1023/a:1026179013847>
36. Serikawa T, Mashimo T, Kuramoto T, Voigt B, Ohno Y, Sasa M. Advances on genetic rat models of epilepsy. *Exp Anim* 2015 64(1): 1-7. <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0066>
37. Vergnes M, Marescaux C. Cortical and thalamic lesions in rats with genetic absence epilepsy. *J Neural Transm Suppl* 1992 35: 71-83. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9206-1_5
38. Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Reis J, Depaulis A, Rumbach L, & Warter J. M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett* 1982 33(1): 97-101. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90136-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90136-7)

39. Kitada K, Akimitsu T, Shigematsu Y, Kondo A, Maihara T, Yokoi N, Kuramoto T, Sasa M, Serikawa T. Accumulation of N-acetyl-L-aspartate in the brain of the tremor rat, a mutant exhibiting absence-like seizure and spongiform degeneration in the central nervous system. *J Neurochem* 2000 74(6): 2512-2519. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0742512.x>
40. Duncan ID, Bugiani M, Radcliff AB, Moran JJ, Lopez-Anido C, Duong P, August BK, Wolf NI, van der Knaap MS, Svaren J. A mutation in the *Tubb4a* gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination and demyelination. *Ann Neurol* 2017 81(5): 690-702. <https://doi.org/10.1002/ana.24930>
41. Duncan ID, Bugiani M, Radcliff AB, Moran JJ, Lopez-Anido C, Duong P, August BK, Wolf NI, Van Der Knaap MS, Svaren J. A mutation in the *Tubb4a* gene leads to microtubule accumulation with hypomyelination and demyelination. *Ann Neurol* 2017 81(5): 690-702. <https://doi.org/10.1002/ana.24930>
42. Garduno-Robles A, Alata M, Piazza V, Sanchez CC, José R, Pantano S, Hernandez VH. MRI features in a murine model of H-ABC tubulinopathy. *Front Neurosci* 2020 14: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00555>
43. Lopez-Juarez A, Gonzalez-Vega A, Kleinert-Altamirano A, Piazza V, Garduno-Robles A, Alata M, Villaseñor-Mora C, Eguibar JR, Cortes C, Padierna LC, Hernandez VH. Auditory impairment in H-ABC tubulinopathy. *J Comp Neurol* 2020 529(5): 957-968. <https://doi.org/10.1002/cne.24990>
44. Foote, A. K., & Blakemore, W. F. Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain*, 2005 128(3): 528-539. <https://doi.org/10.1093/brain/awh417>
45. Duncan ID, Lunn KF, Holmgren B, Urban-Holmgren R, Brignolo-Holmes L. The *taiep* rat: A myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect. *J Neurocytol* 1992 21(12): 870-884. <https://doi.org/10.1007/BF01191684>
46. Lunn KF, Baas PW, Duncan ID. Microtubule organization and stability in the oligodendrocyte. *J Neurosci* 1997 17(13): 4921-4932. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-13-04921.1997>
47. Liang JS, Lee SP, Pulli B, Chen JW, Kao SC, Tsang YM, Hsieh KLC. Microstructural Changes in Absence Seizure Children: A Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *Pediatr Neonatol* 2016 57(4): 318-325. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.10.003>
48. Couve E, Cabello JF, Krsulovic J, Roncagliolo M. Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant *taiep* rat. *J Neurosci Res* 1997 47(6): 573-581.
49. Eguibar JR, Cortes C, Lara-Lozano M, Mendiola DM. Dopaminergic D2-like agonists produce yawning in the myelin mutant *taiep* and Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 102(1): 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.020>
50. Contreras D, Steriade M. Spindle oscillation in cats: The role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm. *J Physiol* 1996 490(1): 159-179.

- <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021133>
51. Cope DW, Giovanni GD, Fyson SJ, Orbán G, Adam C, Lőrincz ML, Gould TM, Carter DA, Crunelli V. Enhanced tonic GABA_A inhibition in typical absence epilepsy. *Nat Med* 2009 15(12): 1392-1398. <https://doi.org/10.1038/nm.2058>
52. Pirttimaki T, Parri HR, Crunelli V. Astrocytic GABA transporter GAT-1 dysfunction in experimental absence seizures. *J Physiol* 2013 591(4): 823-833. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.242016>
53. Crunelli V, Leresche N, Cope DW. GABA_A receptor function in typical absence seizures. En M. Avoli (Ed.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. National Center for Biotechnology Information 2012 4: 1-17.
54. Kovács, Z., Dobolyi, Á., Juhász, G., & Kékesi, K. A. Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res Bull* 2014 104: 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.03.003>
55. Pellegrini A, Musgrave J, Gloor P. Role of afferent input of subcortical origin in the genesis of bilaterally synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 1979 173(64): 155-173. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(79\)90012-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(79)90012-8).
56. Klein JP, Khera DS, Nersesyan H, Kimchi EY, Waxman SG, Blumenfeld H. Dysregulation of sodium channel expression in cortical neurons in a rodent model of absence epilepsy. *Brain Res* 2004 1000 (1-2): 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.051>
57. Hassan M, Grattan DR, Leitch B. Developmental Inhibitory Changes in the Primary Somatosensory Cortex of the Stargazer Mouse Model of Absence Epilepsy. *Biomolecules* 2023 13(1): 186. <https://doi.org/10.3390/biom13010186>
58. Avanzini G, de Curtis M, Marescaux C, Panzica F, Spreafico R, Vergnes M. Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *J Neural Transm Suppl* 1992 35: 85-86. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9206-1_6
59. Lin FH, Lin S, Wang Y, Hosford DA. Glutamate decarboxylase isoforms in thalamic nuclei in lethargic mouse model of absence seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 1999 71(1): 127-130. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(99\)00176-X](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(99)00176-X)
60. Seo S, Leitch B. Altered thalamic GABA_A-receptor subunit expression in the stargazer mouse model of absence epilepsy. *Epilepsia* 2014 55(2): 224-232. <https://doi.org/10.1111/epi.12500>
61. Cheong E, Shin HS. T-type Ca²⁺ channels in absence epilepsy. *Biochim Biophys Acta* 2013 1828(7): 1560-1571. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.02.002>
62. Cheong E, Shin HS. T-type Ca²⁺ channels in absence epilepsy. *Pflugers Arch* 2014 466(4): 719-734. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1461-y>

63. Sitnikova E, Dikanev T, Smirnov D, Bezruchko B, van Luijtelaar G. Granger causality: Cortico-thalamic interdependencies during absence seizures in WAG/Rij rats. *J Neurosci Methods* 2008 170(2): 245-254. doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.01.017
64. Lüttjohann A, Schoffelen JM, van Luijtelaar G. Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico-thalamic network analyses. *Neurobiol Dis* 2014 70: 127-137. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.007
65. Sysoeva MV, Lüttjohann A, van Luijtelaar G, Sysoev IV. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience* 2016 314: 75-89. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044
66. Sitnikova E, van Luijtelaar G. Electroencephalographic precursors of spike-wave discharges in a genetic rat model of absence epilepsy: power spectrum and coherence EEG analyses. *Epilepsy Res* 2009 84(2-3): 159-171. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.01.016
67. Sitnikova E, van Luijtelaar G. Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 2007 48(12): 2296-2311.
68. Weir B. The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965 19 (3): 284-290. https://doi.org/10.1016/0013-4694(65)90208-7
69. Akman O, Demiralp T, Ates N, Onat FY. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy. *Epilepsy Res* 2010 89(2-3): 185-193. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.12.005.
70. Roncagliolo M, Benítez J, Eguibar JR. Progressive deterioration of central components of auditory brainstem responses during postnatal development of the myelin mutant taiep rat. *Audiol Neurootol* 2000 5(5): 267-275. https://doi.org/10.1159/000013891
71. Roncagliolo M, Schlageter C, León C, Couve E, Bonansco C, Eguibar JR. Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant taiep rats. *Brain Res* 2006 1067(1): 78-84. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.010
72. Eguibar JR, Cortes C, Hernandez VH, Lopez-Juarez A, Piazza V, Carmona D, Kleinert-Altamirano A, Morales-Campos B, Salceda E, Roncagliolo M. 4-aminopyridine improves evoked potentials and ambulation in the taiep rat: A model of hypomyelination with atrophy of basal ganglia and cerebellum. *PLOS ONE*, 2024 19(3): e0298208. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298208
73. Ibarra-Hernández JM. Participación del sistema GABAérgico en las crisis de ausencia en ratas taiep macho adultas. Tesis de maestría. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2018: 1-96.
74. Benítez J, Holmgreen B, Eguibar JR, Roncagliolo M. Multimodal sensory evoked potentials in a rat model of demyelinating disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 103: 189-190.

75. Cortes C, Ibarra-Hernández JM, Grados-Porro E, Eguibar JR. Testicular androgens determining the incidence of spike-wave discharges in taiep rats: A model of H-ABC leukodystrophy. *Neurosci Lett* 2022 782: 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136684>
76. Amor, F., Baillet, S., Navarro, V., Adam, C., Martinerie, J., & Le Van Quyen, M. Cortical local and long-range synchronization interplay in human absence seizure initiation. *Neuroimage* 2009 45(3): 950-962.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.011>