



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y LA ATENCIÓN DEL
PACIENTE ODONTOLÓGICO**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

NANCY ROMO HIDALGO

DIRECTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI.

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA.

MÉXICO D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I	
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
1.1 En el antiguo Egipto.....	9
1.2 En el mundo Romano.....	11
1.3 En el mundo Griego.....	11
1.4 En la Edad Media cristiana.....	12
1.5 En el Renacimiento.....	14
1.6 En la Época Moderna.....	14
1.7 En el Siglo XX	15
1.8 En el Siglo XXI	16
CAPÍTULO II	
CONSIDERACIONES ANATOMOFISIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	17
2.1 Neuroanatomía	17
2.2 Las funciones cerebrales superiores	20
2.3 Electroencefalografía	24
2.4 Electroencefalograma y epilepsia.....	25

CAPÍTULO III

EPILEPSIA	26
3.1 Definición	26
3.2 Epidemiología.....	29
3.3 Etiología	30
3.4 Manifestaciones clínicas.....	31
3.5 Fisiopatogénia.....	31
3.6 Tipos o formas de epilepsia	32
3.7 Evaluación clínica.....	42
3.8 Métodos de diagnóstico.....	42
3.9 Tratamiento.....	43

CAPÍTULO IV

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS	45
4.1 Definición	45
4.2 Generalidades	45
4.3 Requisitos que debe cumplir un fármaco antiepiléptico	46

CAPÍTULO V

MONOGRAFÍAS FARMACOLÓGICAS	48
5.1 Fenobarbital (PB) y Primidona (PRM).....	48
5.2 Difenhidantoína (PHT).....	51
5.3 Carbamazepina (CBZ) y Oxcarbazepina (OXC).....	54
5.4 Valproato (VPA)	57
5.5 Gabapentin (GBP), Pregabalin (PGB), Tiagabina (TGB) y Vigabatrin (VGB)....	60
5.6 Felbamato (FBM).....	64

5.7	Clonazepam (CLN).....	67
5.8	Lamotrigina (LTG)	70
5.9	Levetiracetam (LEV)	72
5.10	Topiramato (TPM) ..	74
5.11	Midazolam (MDZ)	76

CAPÍTULO VI

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y SUS ASPECTOS

MÉDICO BUCALES	78
6.1 Difenilhidantoína y sus efectos colaterales en la cavidad bucal	78
6.2 Fibroblastos y matriz extracelular	83
6.3 Fenitoína y factores de crecimiento	88
6.4 Microflora subgingival y fenitoína	92
6.5 La placa dental como factor de alto riesgo para el crecimiento gingival inducido por fenitoína	93
6.6 Fenitoína y el fluido gingival crevicular	98
6.7 Fenitoína y saliva.....	100
6.8 Hiperplasia gingival y ácido fólico	107

CAPÍTULO VII

RELACIÓN DE LA EPILEPSIA Y

EL MEDIO ODONTOLÓGICO	110
7.1 Tratamiento de la hiperplasia	110
7.2 Gingivectomía	111
7.3 Manejo del paciente epiléptico previo al tratamiento dental	113
7.4 Manejo emergente del paciente que presenta una crisis durante la consulta dental	117
7.5 Manejo por el cirujano maxilofacial	121
7.6 Midazolam como anestésico general en tratamientos quirúrgicos, traumatismos orales y maxilofaciales	123
CONCLUSIONES	126
BIBLIOGRAFÍA	128

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un padecimiento relativamente frecuente en la consulta del médico general y un poco más en la del internista y en la del neurólogo. Afecta al 1-2% de la población mundial, sin distinción de edad o sexo.

La epilepsia y los enfermos epilépticos son citados en novelas, libros y revistas. Pero por lo general se hace de una manera superficial o grotesca. Hecho que no ayuda a nadie. Por ello aquí se hace una revisión ordenada de los términos y conceptos ligados a este padecimiento.

Es inadmisibile que en nuestros días no solo, el ciudadano común, sino también algunos profesionistas del área de la salud se alarmen y se ofusquen como espectadores ante un paciente que cae al piso y se convulsiona, y sin saber que hacer griten, corran y pidan ayuda. Sin acercarse siquiera al enfermo para auxiliarlo. Simplemente porque ignoran que deben hacer y que no deben hacer.

Aquí abordaremos, de manera sucinta todos estos tópicos. Desde el particular enfoque del Cirujano Dentista de práctica general.

Se estudia la génesis del episodio epiléptico y las diversas modalidades clínicas, también se señala el valor que tienen los auxiliares de diagnóstico para confirmar, tratar y controlar éste padecimiento, poniendo especial énfasis en el modo de tratar a estos pacientes, que por fuera de sus crisis, son en todo, personas normales y cuando no hay lesión cerebral agregada, su pronóstico lo sitúa a lado de la población humana con capacidad para valerse por sí mismos. Estudiar, aprender, realizar una carrera universitaria o dedicarse a cualquier quehacer humano, que ellos elijan, sin menoscabo de su desempeño.

Es labor del médico establecer el diagnóstico, instituir el tratamiento y orientar al enfermo y sus familiares para que cada paciente aprenda a convivir con su padecimiento y en ésta labor el Cirujano Dentista es un colaborador eficaz dentro del equipo de salud.

Es importante motivar a los profesionales de la salud bucal a que profundicen y a que se comprometan en forma permanente a estudiar los fármacos y sus interacciones con el sistema estomatognático.

Aquí se reflejan las interacciones de los fármacos antiepilépticos entre la afección sistémica y la repercusión bucodental, valorando las ventajas y desventajas al hacer uso de ellos, como por ejemplo la fenitoína, a la que se le conoce por su efecto adverso, de causar a veces y en grado variable hiperplasia gingival originada por problemas de índole periodontal.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Epilepsia, la “Enfermedad sagrada”, Alferecía, ataque, ictus, la enfermedad *sin nombre* o la no nombrable, “la enfermedad de los 1000 nombres”. Casi ninguna otra enfermedad ha tenido tantos nombres como la epilepsia a lo largo de la historia. Lo que quiere decir que la humanidad en todos los tiempos se ha ocupado en forma intensa, de esta enfermedad. Los dos motivos que explican este interés son: que por un lado, esta enfermedad ha sido y es muy frecuente: un 0.5% de todas las personas la padecen, por otro la reacción de miedo y temor que en muchas personas provoca la imagen característica de esta enfermedad.

1.1 En el antiguo Egipto

El estudio de la variada denominación que la epilepsia ha recibido a lo largo de su historia, nos permite conocer más de cerca los antecedentes médicos, culturales-históricos y sociales de esta enfermedad.

EPILEPSIA EN EL ANTIGÜO
EGIPTO " NESEJET "



93

Por lo tanto, y según la forma de pensar de los antiguos egipcios lo que el nombre de la enfermedad "nsjt" (nesejet = epilepsia) era una enfermedad enviada por Dios y sumamente peligrosa.

La "enfermedad sagrada", la epilepsia, fue denominada así en primer lugar por los griegos, los romanos y más tarde por los médicos bizantinos, influenciados por los anteriores. El diagnóstico se realizaba con base en los signos y síntomas clínicos, a través de la observación directa de las crisis epilépticas.

Los médicos de la antigüedad disponían sólo de la observación exhaustiva y una detallada anamnesis recopilando las informaciones de los allegados al paciente para establecer con eficacia como hasta la fecha, el diagnóstico certero.

"DISCO-CONVULSIÓN"



93

En la antigüedad se sabía que, en algunas personas, los resplandores producidos por el torno del alfarero, podían desencadenar crisis epilépticas.

1.2 En el mundo Romano

Durante la época romana era normal someter a un individuo, sospechoso de padecer la enfermedad, a oler una piedra azabache (hulla). Si esa persona al olerla no sufría una crisis de inmediato, era considerado libre de padecer la enfermedad. (Este procedimiento fue utilizado comúnmente durante algún tiempo, en la venta de esclavos).

1.3 En el mundo Griego

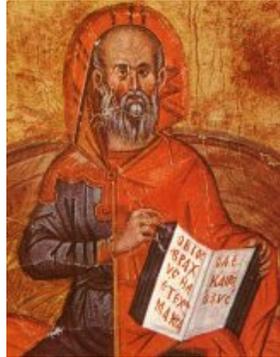
El médico griego Alejandro de Tralleis ⁹³ aconsejaba que para el diagnóstico de la epilepsia se tenía que lavar la cabeza del enfermo y fumigar su nariz con polvo de cuerno de cabra con lo que el enfermo presentaba una crisis.

El modo y la manera de realizar las terapias, en cualquier época histórica, dependía de la idea que se tenía sobre el origen de la enfermedad.

En la etapa prehipocrática, se consideraba a la epilepsia como un fenómeno sobrenatural, la "enfermedad divina" y dado que era un mal enviado por los dioses, los "remedios" que se practicaban eran tales como realizar ofrendas a los dioses, expiaciones o ejercicios religiosos bajo la dirección de médicos-sacerdotes.

En el período de la medicina de Hipócrates, sus representantes estaban convencidos de que la teoría humoral era el origen de la epilepsia, se intentó dar al tratamiento un carácter natural. La base de esta terapia era la dietética, una forma de vida ordenada. Esta terapia se fundamentaba principalmente en tres puntos: dietética, regulación de las excreciones y gimnasia terapéutica.

HIPÓCRATES DE COS



93

1.4 En la Edad Media cristiana

Durante la Edad Media cristiana se volvió a creer que la enfermedad era algo sobrenatural y que su aparición se debía a la influencia de los espíritus malignos y de los demonios ("morbus daemonicus"), de acuerdo al pensamiento de la época cambió también el tratamiento que consistía principalmente en rezos, ayunos, ofrendas, peregrinaciones y exorcismos.

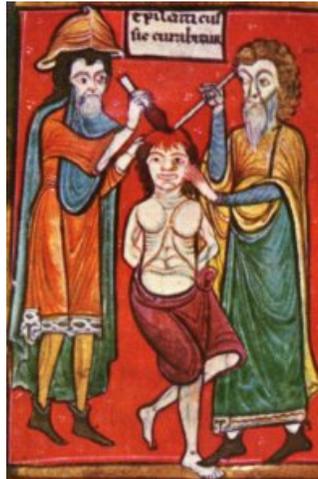
CRISTO CURA A UN EPILÉPTICO



93

Además se efectuaban ocasionalmente trepanaciones en enfermos epilépticos y pocas veces realizadas con propósitos médicos-rationales.

EPILEPTICUS SIC CURABITUR



93

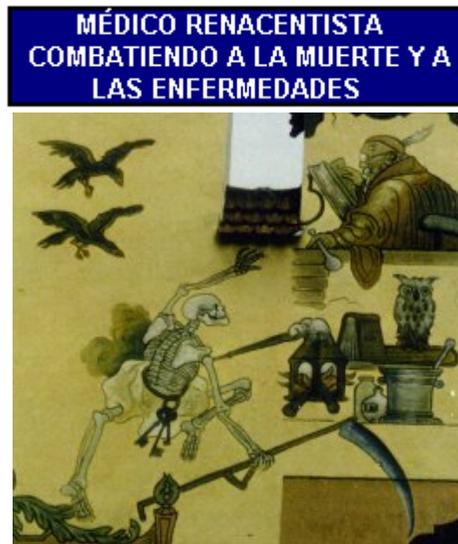
La "intervención quirúrgica" de la epilepsia no es ningún invento de la época moderna.

Fueron muchos los santos a los que se suplicaba su intercesión ante Dios; en la lucha contra la epilepsia. La Edad Media fue también la época de la fitoterapia, o tratamiento con plantas o partes de ellas. Los remedios terapéuticos más importantes eran: la valeriana, peonía, (rosa de pentecostés), artemisa, extramonio, beleño, muérdago, balladona, digital, naranja amarga, corteza de quina.

1.5 En el Renacimiento

En las postrimerías del tiempo del Renacimiento, se empleaban cada vez más, junto a los componentes de las plantas medicinales, sustancias químicas definidas como "remedios contra las convulsiones".

Las más significativas eran: el cobre (utilizado ya en la Antigüedad), óxido de zinc, nitrato de plata, mercurio, bismuto, estaño.



93

1.6 En la Época Moderna

Fue a partir de la segunda mitad del siglo XIX, a medida que los conocimientos médicos y químicos aumentaron sobre la epilepsia se encontraron por fin medicamentos eficaces para su tratamiento. Los primeros que se descubrieron fueron el bromuro (1857) y el fenobarbital (1912) sustancias que se siguen utilizando en la actualidad.⁹³

1.7 En el Siglo XX

La llegada del siglo XX marcó el desarrollo de enormes progresos para el manejo de los pacientes con epilepsia. La mentalidad humana logra desprenderse del lastre mágico - religioso y comienza una carrera científica que no se puede comparar con nada de lo hecho en los veinte siglos anteriores. (Se considera a la epilepsia, no como una enfermedad, sino como una condición). Su manejo no se limita a evitar la aparición de crisis, sino también a intervenir a nivel molecular.

Nace en la Medicina, la Neurología Clínica como una especialidad, y se empiezan hacer estudios con fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y mysoline. Los médicos tenían que ir a visitar a muchos pacientes a sus casas, porque permanecían en cama o en completo aislamiento para tratarlos, con las únicas alternativas médicas de que se disponía y muchos de ellos morían en ese *estatus*. En esa época los resultados eran inciertos porque no se conocían todos los tipos de epilepsia. Por ello al inicio del manejo de la carbamazepina se aprendió que los pacientes que tenían cuadros primarios, empeoraban cuando se les trataba con ella.

Se iniciaron los estudios en Neuropediatría y Farmacología profundizándose en la epilepsia para poder entender los diferentes tipos de pacientes clasificándolos según su metabolismo.

Con el objetivo de establecer una clasificación para la epilepsia, con el paso de los años se ha ido dilucidando los diferentes tipos y sus variantes trayendo nuevos hallazgos en cada uno de los aspectos biológicos que se descubren, que se manejan y que han contribuido a un mejor tratamiento y control del padecimiento.

1.8 En el Siglo XXI

Están a disposición varias sustancias químicas, que pueden ser utilizadas en el tratamiento de las crisis epilépticas con grandes probabilidades de buen éxito, ya sea por separado o a través de una terapia combinada. Los procedimientos quirúrgicos pueden proporcionar una gran ayuda para algunos de los pacientes con epilepsias incontrolables o refractarias.⁷

CAPÍTULO II

CONSIDERACIONES ANATOMOFISIOLÓGICAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

2.1 Neuroanatomía

Del primitivo tubo neural, de la porción que queda contenida en el cráneo, se forman tres vesículas o dilataciones. La más caudal, que está conectada con lo que será la médula espinal, es la vesícula cerebral posterior o *rombencéfalo* ésta da origen, en continuidad con la médula espinal, al bulbo raquídeo y la protuberancia en la porción ventral y al cerebelo en la región dorsal, y entre ambas regiones queda comprendida una cavidad romboidal, llena de líquido cefalorraquídeo, la del IV ventrículo. Por encima de estas estructuras, se sitúa la vesícula cerebral media que luego dará origen a los pedúnculos cerebrales, en la porción ventral y a la lámina cuadrigémina o tectum, en la porción dorsal y entre ambas porciones existe una cavidad cilíndrica, también llena de líquido cefalorraquídeo que es el acueducto de Silvio y que comunica, hacia abajo con la cavidad del IV ventrículo y hacia arriba con el ventrículo medio o III ventrículo.

Estas estructuras derivadas de la vesícula cerebral media constituyen el *mesencéfalo*. Finalmente por encima de las anteriores y en continuidad de ellas se localiza la vesícula anterior o prosencéfalo que da origen al *diencefalo*, el cuerpo estriado y el *telencéfalo* o corteza cerebral que tienen en su interior, el diencefalo, al ventrículo medio o III ventrículo, y a los lados, en el seno de los hemisferios cerebrales, los ventrículos laterales.

La neurona es la unidad anatómica del sistema nervioso y una de sus propiedades básicas es ser excitable y transmitir esa actividad bioeléctrica a otras neuronas a través de sus conexiones sinápticas a distintas regiones en diferentes circunstancias, y de esa manera determinar las diferentes funciones en las que participa el encéfalo y todas las demás estructuras. Precisamente la epilepsia, se explica como una actividad fuera de orden de una o de algunas neuronas, que por vecindad y a través de sus conexiones sinápticas, progresivamente se extiende a todo el encéfalo y así se explican las distintas manifestaciones clínicas que acompañan a cada tipo de epilepsia.^{16,17,101.}

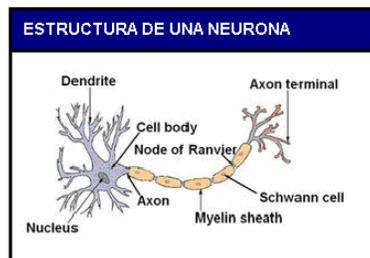
En la sinapsis neuronal, la transmisión del impulso nervioso se hace por mediación de una sustancia que funciona como mensajero o neurotransmisor o mediador químico. Estos neurotransmisores son muy variados y su función a fin de cuentas se reduce a facilitar la transmisión sináptica o a inhibirla. Los principales mediadores químicos bien conocidos hasta la fecha, se enlistan aquí en una tabla:

Clase 1: acetilcolina, una clase por sí misma.

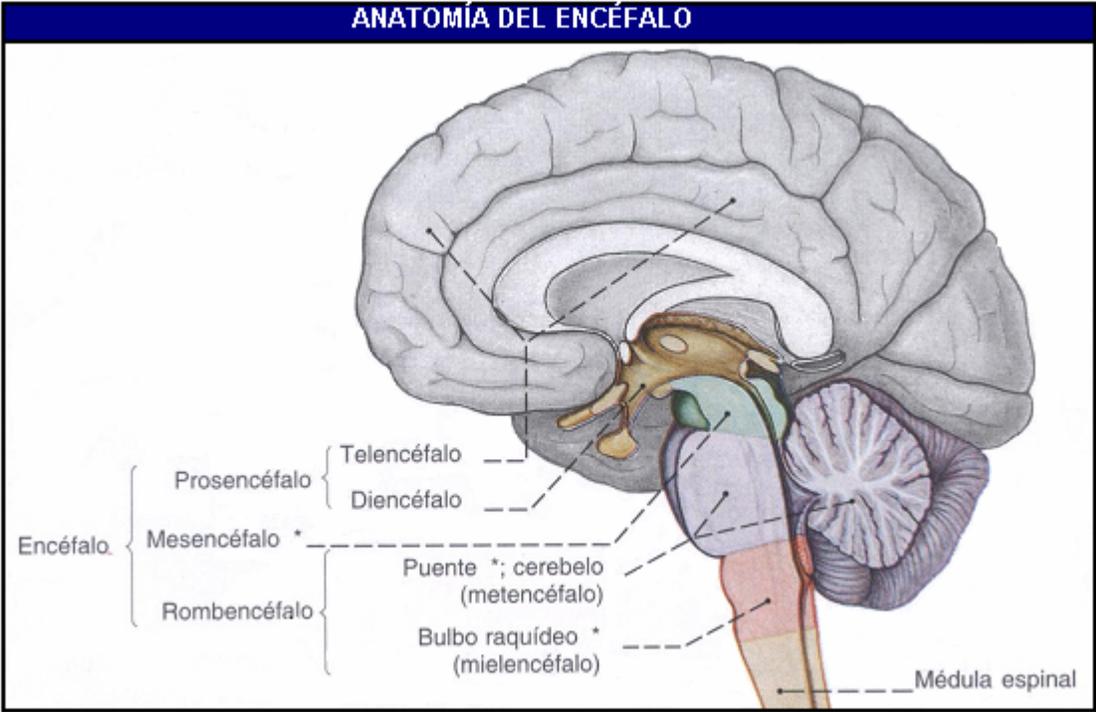
Clase 2: diferentes aminas: adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina.

Clase 3: varios aminoácidos: glicina, GABA, glutamato y ácido aspártico.

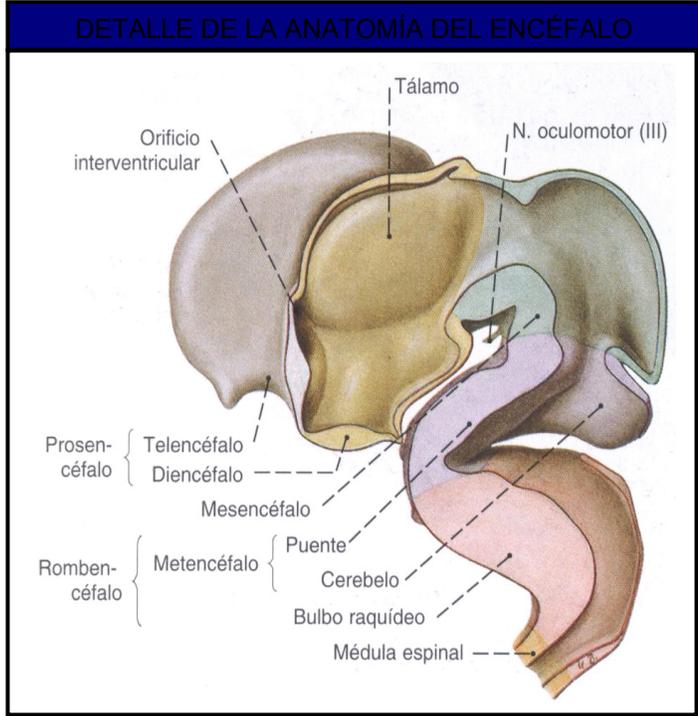
Clase 4: otros: Sustancia P, encefalinas.^{1,2,79.}



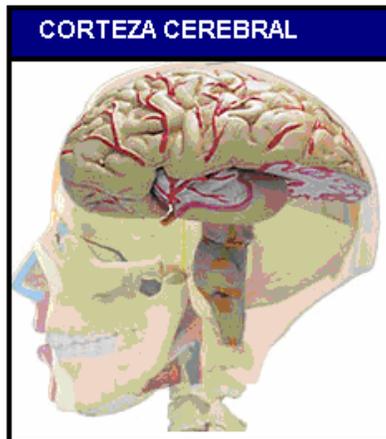
78



22



22



80

2.2 Las funciones cerebrales superiores

De todas las funciones en que participa tejido nervioso, las más desarrolladas en la especie humana se localizan en el encéfalo y son las funciones mentales que la neurología denomina funciones cerebrales superiores, porque es ésta disciplina la que se hace cargo de correlacionar cada una de ellas, con las estructuras anatómicas que las sustentan, tal como las estudia en la clínica.

1. La Dormición y la Vigilia. El estar dormido o despierto.
2. El Lenguaje, en sus tres formas: mímico, oral o verbal y el escrito. En la capacidad que tiene para comprenderlos y expresarlos. Aquí también se incluye como lenguaje musical, la capacidad de las personas de reconocer melodías o canciones y en su caso tararearlas o cantarlas.
3. El cálculo. La capacidad de realizar sumas y restas de dígitos sencillos, sin utilizar los signos gráficos, ni recursos memorísticos (tablas) y que pueden complicarse paulatinamente si la persona estudiada tiene o debería tener una habilidad mayor (ingenieros, administradores, etc.).

4. Gnosias. La capacidad de reconocer los objetos, su nombre y su función, cuando sólo se le ofrecen, a la persona por un solo canal sensorial, las notas que los identifican. Por ejemplo, las monedas, por el sonido que producen cuando chocan entre si, o cuando se palpan teniendo los ojos cerrados.
5. Las Praxias. La capacidad de evocar y realizar todos los movimientos de algunas conductas habituales aprendidas y de uso común, atarse los zapatos, encender una vela, abotonarse la camisa, etc.
6. El esquema corporal. La identificación del espacio corporal por la propia persona. Si reconoce como propias las diferentes partes de su cuerpo y si las puede localizar sin el control visual.
7. El Espacio Extracorporal. La capacidad de orientarse dentro de su espacio vital, señalando: arriba, abajo, a la derecha, adelante, etc.
8. La Atención. La capacidad de concentrar su actividad cerebral en una tarea sensoperceptiva o motora. Analizar semejanzas y diferencias de dos imágenes. Colocar las piezas de un rompecabezas, etc.
9. La Memoria. La capacidad de citar en el presente y por propia voluntad, los datos de hechos ocurridos en el pasado, reciente o remoto. La prueba de los tres papeles y datos históricos recientes y remotos.
10. La vida Afectiva. Presentar y mostrar sus inclinaciones y preferencias afectivas de las personas que le rodean y de las actividades que realiza y las que no realiza. Cuáles le atraen más y representan, para él, mayor interés y dedicación.
11. El Pensamiento Correcto. Ensayar la solución de un problema ajustándose a principios lógicos y prácticos.
12. La Agresividad y la Pasividad. Juzgar con información del propio paciente y de sus familiares los cambios en la actitud y comportamientos habituales.

13. La Voluntad. Es la capacidad que tiene una persona para llevar a cabo una actividad o una tarea, de interés para ella, hasta su término. Aplicando energía, afecto, inteligencia y dedicación.
14. La Conducta. La actitud y el comportamiento habitual de la persona frente a las personas y a sus deberes y obligaciones. Su autocrítica, planeación al futuro, etc.
15. El Aprendizaje. La capacidad de la persona para adquirir nuevos conocimientos y aplicarlos.
16. La Conciencia. La capacidad de percatarse e integrar correctamente lo que acontece en su próximo derredor y dentro de si mismo. Y que se puede juzgar contrastando lo que dice con lo real y efectivamente hace.

Todas estas 16 funciones cerebrales superiores tienen como soporte neuroanatómico y fisiológico, la formación reticular del mesencéfalo, el diencefalo y la corteza cerebral, a través de redes neuronales de actividad constante que se desplaza y se concentra momento a momento en sitios diferentes dependiendo de la o las funciones que se estén llevando a cabo. Por ejemplo cuando observamos con detenimiento y escudriñamos con nuestra vista el cuadro de Velásquez, las meninas, la actividad cerebral abarca varias áreas de la corteza cerebral pero sobre todo las del lóbulo occipital. Pero si ahora nos concentramos en una jugada de ajedrez, la actividad dominante se desplaza hacia los polos de los lóbulos frontales, y cuando evocamos o recordamos una canción o una melodía, entonces la actividad dominante se desplaza hacia los lóbulos temporales y así en otras funciones. En nuestra vida cotidiana todas estas estructuras trabajan armónicamente relacionando lo que ocurre en nuestro derredor, con los datos registrados en nuestro cerebro como experiencias vividas en el pasado.

Pero integradas todas en una unidad funcional, espacio temporal, de orden superior que es propiamente nuestra persona, la de cada uno, en constante cambio y desarrollo.

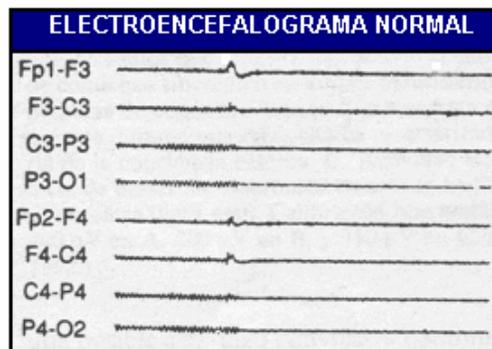
Todas ellas alteran una o varias Funciones Cerebrales Superiores y sus manifestaciones clínicas indican casi siempre el sitio de ubicación de la alteración que les da origen.

El “Centroencéfalo” esta constituido por las neuronas de la Formación Reticular del Mesencéfalo, mismas que luego se extienden y abarcan el hipotálamo y las estructuras mediales de los tálamos ópticos. Por eso algunos fisiólogos suelen llamarle Región Meso-Diencefálica.

Esta estructura en su conjunto es la responsable, en condiciones normales, del estado de despierto o de dormido que tenemos cíclicamente en un periodo de un día. Desde aquí se regula la actividad de la corteza cerebral cuando estamos *atentos* o cuando *escuchamos* o *leemos*. Pero también regula el tono muscular y la postura de nuestro cuerpo. Cuando dormimos, vigila nuestro sueño e impide que algunos estímulos del derredor nos despierten, sobre todo si no son importantes para nuestra seguridad. Sin embargo también influye en el comportamiento de la madre que cuida y amamanta al recién nacido. Pues cuando su hijo gime o llora, por hambre o por frío. Ella, la madre se despierta de inmediato, por leve que sea la queja del niño. Funciona, en ese caso como un amplificador de los impulsos acústicos y como un despertador. Esta estructura tan importante para la vida de todos los mamíferos es el sitio que da origen varios cuadros clínicos de epilepsia.^{17,18.}

2.3 Electroencefalografía

La actividad eléctrica del encéfalo es fácil de registrar utilizando electrodos situados sobre el cuero cabelludo. La actividad rítmica normal observada representa los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales de orientación vertical de la corteza cerebral, y muestra una frecuencia característica. En los adultos despiertos sanos que reposan en un lugar tranquilo y con los ojos cerrados, el electroencefalograma revela un ritmo alfa de 8 – 13 Hz, que está mezclado con una proporción variable de actividad más rápida generalizada y que se atenúa cuando el sujeto abre los ojos. Durante la somnolencia también se atenúa este ritmo alfa, mientras que con el sueño ligero se hacen más marcados los patrones theta (4 – 7 Hz) y delta (< 4 Hz).

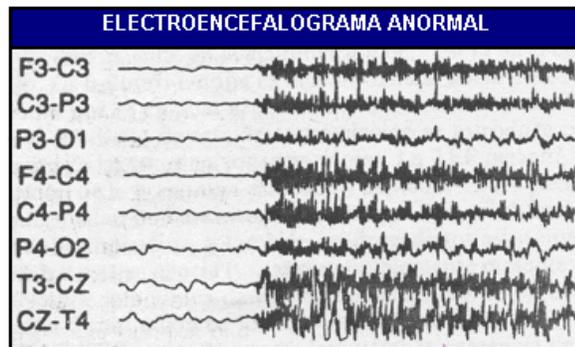


6

2.4 Electroencefalograma y epilepsia

La presencia de actividad eléctrica convulsiva, es decir, de una actividad rítmica anormal y repetitiva de comienzo y final bruscos, establece claramente el diagnóstico.

La ausencia de dicha actividad no permite descartar la existencia de un trastorno convulsivo, puesto que las convulsiones parciales simples o complejas pueden no provocar cambios del electroencefalograma registrado sobre el cuero cabelludo. La actividad epileptiforme consiste en brotes de descargas anormales que contienen espigas u ondas puntiagudas. La presencia de actividad epileptiforme no es patognomónica de epilepsia, pero su prevalencia es mucho mayor en esta enfermedad que en los sujetos normales.



6

CAPÍTULO III

EPILEPSIA

3.1 Definción

- La epilepsia es un síndrome caracterizado por bruscas alteraciones pasajeras de la función cerebral que producen síntomas motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos, frecuentemente acompañados de pérdida de conocimiento.¹⁶
- La epilepsia constituyen un grupo de trastornos que se se caracterizan por la presencia de alteraciones crónicas, recidivantes y paroxísticas de la función neurológica, secundarias a un trastorno en la actividad eléctrica del cerebro.⁶

Durante la revisión bibliográfica necesaria para la realización de ésta tesina, me fue particularmente curioso encontrar que no hay un concepto ni definición unánime, aunque en todas hay puntos en común, por lo que decidí consultar al director de tesina para establecer un concepto más completo que describa a ésta enfermedad.

La epilepsia es un padecimiento relativamente frecuente en la consulta del médico general y un poco más en la del internista y en la del neurólogo. Afecta a toda la población sin distinción de edad o sexo.

Casi todos, instintivamente, la asociamos a tres datos clínicos que le acompañan: la pérdida de la conciencia, la pérdida de la postura (con caída) y luego las sacudidas musculares violentas en todo el cuerpo, la convulsión propiamente dicha.

Sin embargo ni la pérdida de la conciencia, ni la pérdida de la postura, ni las convulsiones son signos imprescindibles para establecer correctamente el diagnóstico de epilepsia.

Por de pronto no es conveniente hacer términos sinónimos: Convulsión y Epilepsia. Porque no significan lo mismo y en todo caso uno de ellos, más amplio, incluye o subsume al otro.

El término Epilepsia deriva de *epileptos* palabra griega que significa ser tomado por sorpresa y en el lenguaje coloquial se utiliza para significar: sorpresa, sobresalto y sobrecogimiento. Actitudes todas que observamos en algunos pacientes al inicio de su crisis. Convulsión deriva de *convellere* voz latina que significa arrancar, trastornar, agitar violentamente.

La epilepsia, en un sentido amplio, es un trastorno neurológico cerebral, crónico y episódico que, una vez que se establece, tiende a repetir, cada vez con más frecuencia. Sobre todo cuando el paciente no recibe, por indolencia o ignorancia el tratamiento médico oportuno.

En un sentido más restringido podemos entender a la epilepsia como una modificación transitoria en la excitabilidad de las neuronas de ciertas regiones del cerebro. Esta alteración determina primero, la descarga anárquica (fuera de contexto) de una neurona o un pequeño grupo de ellas que luego “contagia” y se difunde a otras vecinas. A las cuales, por “*reclutamiento*” también afecta a otras y así determina las distintas manifestaciones clínicas sensoriales, psíquicas o conductuales que observamos en los enfermos y cuando esa actividad neuronal anárquica alcanza las regiones motoras corticales o subcorticales. Entonces se desencadena la máxima actividad motora desorganizada (sin propósito definido) que caracteriza a la convulsión.

Las causas que alteran la excitabilidad de las neuronas que desencadenan una crisis epiléptica (foco epileptógeno) son muy diversas: la fatiga, el estrés, las emociones intensas, la hipoventilación, las variaciones en el pH sanguíneo, la hipoxia, algunos estímulos sensoriales, etc.

Esta enfermedad, tan antigua como la humanidad misma ha recibido muchos nombres y el sólo estudio de ellos nos daría más luz sobre el desarrollo del conocimiento médico. Pero también de la forma como, las manifestaciones de ésta enfermedad, ha repercutido en el pensamiento y en las actitudes de las personas a lo largo de la historia.

Nombre y sinonimia. La Epilepsia ha recibido entre otros nombres los de: "Enfermedad sagrada", Alfarería, ataque, ictus, la enfermedad sin nombre o la no nombrable, la de los mil nombres, etc.

- La epilepsia es un síndrome neurológico, cerebral, electrogénico, crónico, recurrente, periódico, polimorfo y paroxístico.

Síndrome porque a la epilepsia la generan numerosas y muy diversas causas.

Electrogénico, porque esa alteración tiene una expresión eléctrica derivada del abatimiento del umbral de excitación de una o un pequeño número de neuronas que generan una actividad anárquica en zonas específicas del encéfalo.

Cerebral, porque las neuronas afectadas, invariablemente, se localizan en: a) la región mesodiencefálica (centroencéfalo), b) en el núcleo amigdalino o c) en la corteza cerebral y en cualquier caso sus manifestaciones clínicas se traducen en alteración de una o varias de las funciones cerebrales superiores.

Crónico, porque una vez que se hace manifiesto, este trastorno tiende a persistir y progresar.

Recurrente, porque para que sea epilepsia los episodios siempre tienden a repetir.

Periódico, porque se repite en lapsos de tiempo de duración (periodicidad) muy variada y poco predecible.

Polimorfo, porque sus manifestaciones clínicas varían mucho de un paciente a otro.

Paroxístico, porque el trastorno encefálico se instala de manera súbita.

Para los Electro fisiólogos y electroencefalografistas la epilepsia puede ser definida como “una disritmia cerebral paroxística”. Sin embargo en la clínica suele ocurrir que algunos enfermos con crisis epilépticas tienen un trazo electroencefalográfico totalmente normal y para complicar más el problema, también se dan casos de personas clínicamente normales que tienen registros electroencefalográficos con trazos anormales compatibles con los de epilepsia.

3.2 Epidemiología

La epilepsia afecta al 1-2% de la población mundial, por lo que inferimos que en México existen de 1 a 2 millones de personas con epilepsia.⁸² La epilepsia afecta a niños, adultos y viejos, a hombres y mujeres.

3.3 Etiología

- a) Familiar, cuando en el árbol genealógico del paciente aparecen varios miembros afectados de este mismo padecimiento y sobre todo cuando se descubre consanguinidad entre los progenitores, Síndrome de Moynahan de alopecia-epilepsia-oligofrenia, Síndrome de Borjeson de deficiencia mental, epilepsia y alteraciones endocrinas, centralopática, fotosensible y otras.
- b) Traumática y postraumática, en lesiones directas sobre el cráneo sobre todo durante el parto.
- c) Inflamatoria, en el lupus eritematoso y otros padecimientos de autoinmunidad
- d) Infecciosa en las encefalitis viral, bacteriana o micótica.
- e) Endocrina, en el hiperinsulinismo, hiperaldosteronismo, hipoparatiroidismo e hipertiroidismo.
- f) Metabólica, en la uremia, en la hipoxemia.
- g) De las thesaurismosis con él la enfermedad de Niemann-Pick, Gaucher y otras.
- h) Tóxica exógena, como en la intoxicación por monóxido de carbono u otras sustancias que lesionen neuronas y por fármacos: hipoglucemiantes, diuréticos.
- i) Tumoral, intraparenquimatoso o de las meninges y de los huesos del cráneo.
- j) Vascular, en la trombosis y la hemorragia cerebral.
- k) Carencial, hipocalcemia y falta de vitamina D.
- l) Vascular, por malformaciones vasculares intracraneales y hemangiomas.
- m) Degenerativa, epilepsia mioclónica familiar.

n) Psicogénica, en el histerismo.

3.4 Manifestaciones clínicas

Son muy variadas y en todos los textos de la especialidad se hacen consideraciones especiales de algunas de ellas como son: El Petit mal, grand mal, las mioclonías; las crisis focales, las focales generalizadas, unilaterales; las crisis jaksonianas y las crisis psicomotoras.

3.5 Fisiopatogénia

En cada crisis una neurona o un pequeño grupo de neuronas, localizadas en cualquiera de los sitios ya señalados del encéfalo, se activan “fuera de contexto” o de manera anárquica y esa actividad anormal tiende a difundirse a las neuronas vecinas y aquellas otras distantes con las que tienen conexiones sinápticas hasta alcanzar el centro encéfalo. Desde donde se desencadena una actividad sincrónica generalizada que cancela toda actividad cerebral (conciencia) normal y la substituye por las contracciones musculares tónicas y clónicas, las alteraciones neurovegetativas que le acompañan, como son hipertensión arterial, taquisfigmia, apnea, disnea, salivación y la relajación de los esfínteres. Cuando la actividad neuronal anormal cesa, las neuronas del centro encéfalo, exhaustas, entran en un periodo de actividad errática que dura varios minutos. Durante esta fase el paciente suele abrir los ojos pero él permanece confuso. Luego entra en una fase de dormición profunda y reparadora.

Al final de este periodo el paciente recupera la conciencia y su estado cerebral funcional es normal. En el reposo, que sigue a la crisis, las neuronas del encéfalo se recuperan progresivamente, así como la actividad coordinada de las distintas regiones cerebrales relacionadas con las funciones homeostáticas del sistema autonómico que regula la actividad visceral y las de los sistemas

más complejos relacionados con la sensibilidad, el movimiento, la conducta, la conciencia y todas las demás funciones cerebrales superiores.

3.6 Tipos o formas de epilepsia

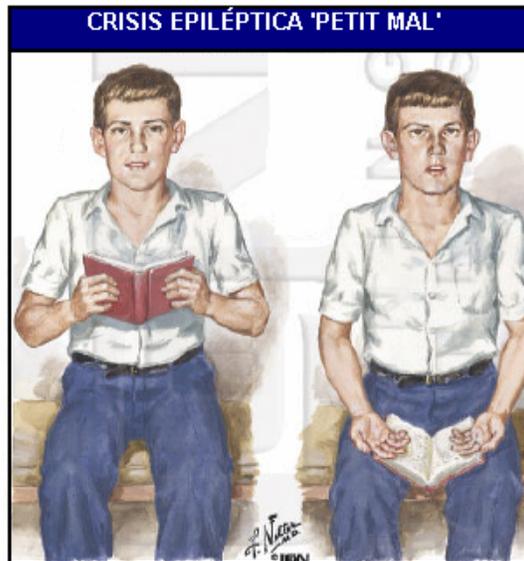
Son muy diversas y las clasificaciones también. Hay quien las estudia por la causa que las determina, otros por sus manifestaciones clínicas y otros, según las alteraciones electroencefalográficas que le acompañan. Según el esquema propuesto, por el Dr. Nava Segura, hace ya algunos años. Éste esquema tiene entre otros beneficios, el de orientarnos, cuando esto es posible, acerca del sitio de localización del foco epileptógeno y en algunos otros, no en todos, sobre el posible factor etiológico. En el esquema de Nava Segura las distintas formas clínicas de epilepsia pueden agruparse, dependiendo del sitio en que se origina la actividad neuronal anormal, en tres tipos fundamentales: a) las crisis centro encefálicas, b) las del núcleo amigdalino y c) las de la corteza cerebral.

Dentro de las centro encefálicas estudiamos tres formas típicas: el '*petit mal*' o pequeño mal, el gran mal y la epilepsia mioclónica.

El pequeño mal.

Se presenta en niños y suele desaparecer espontáneamente en la adolescencia. Se manifiesta bajo la forma de "ausencias" que son breves periodos de uno, de menos de uno o de varios segundos. Lapso en el cual, el enfermito, se queda como absorto, con la mirada fija. Presenta un breve, imperceptible y rápido parpadeo de igual duración y en ciertos casos, además, se observan algunas sacudidas musculares en diferentes partes del cuerpo que no culminan en una convulsión y que se denominan mioclonías. Es importante hacer notar en que, si el niño esta de pié o sentado, no cae, ni pierde la postura.

Pero si pierde el estado vigil y la conciencia. En el brevísimo periodo que dura la “ausencia” pasa del estado consciente al coma más profundo sin afectar la postura.



84

El '*grand mal*' .

O gran mal es otra modalidad de epilepsia que difiere bastante de la anterior. Por lo general se trata de una persona adulta, hombre o mujer, cuyas crisis se inician preferentemente en la primera o segunda década de la vida. Estas crisis suelen presentarse más frecuentemente por la noche durante la dormición y cuando ocurren durante el estado vigil-consciente, el enfermo no se entera de lo que ocurre, ni en que momento. Pero al recuperar la conciencia se encuentra desorientado pues no sabe dónde esta ni lo que le ha pasado. Siente dolorimiento en todo el cuerpo, sangra por la boca, le duele la lengua o los carrillos y siente muchas ganas de dormir. En cada crisis el paciente, textualmente, es tomado por sorpresa y pasa bruscamente del estado vigil

consciente al coma profundo, al cual se asocia pérdida de todo tipo de sensibilidad, pérdida súbita del tono muscular que le hace caer al suelo si esta sentado o de pié. Al mismo tiempo se presenta una inspiración profunda con la glotis flácida. Con lo cual genera un estertor muy ruidoso e imponente que asusta, frecuentemente, a las personas que están cerca de él.

En ese momento protruye la lengua y a continuación entran en contracción sostenida los músculos masticadores que en algunas ocasiones cercenan la punta de la lengua o la mucosa vestibular de la boca. De igual manera se contraen todos los músculos somáticos de todo el cuerpo con predominio de los grupos antigravitatorios o extensores. Esto es lo que constituye la fase tónica de la crisis y que replica muy bien la rigidez de descerebración que se observa en los animales de experimentación y en el humano con lesión del mesencéfalo alto. El tronco, las extremidades inferiores, las extremidades superiores y el cuello adoptan una postura en hiperextensión. El paciente en decúbito dorsal se hace un verdadero arco de convexidad superior que se apoya, por un extremo, en el occipucio y por el otro sobre los talones. Los dedos de las manos se flexionan todos. Los cuatro últimos empuñan al pulgar, el cual reposa, flexionado, en el cuenco de la palma de la mano y la muñeca gira en pronación. El paciente entra en una prolongada fase de apnea hasta que aparece la cianosis en los labios, los dedos de las manos y en todo el cuerpo. Luego se inician las sacudidas en todo el cuerpo que van en *crecendo* hasta que cesan por exhaustación. En las crisis generalizadas o centro encefálicas la alteración electroencefalográfica, de descarga hipersincrónica, se presenta desde el inicio de forma bilateral, sincrónica y simétrica sobre los dos hemisferios cerebrales coincidiendo con la pérdida de la conciencia.



100

Las crisis mioclónicas y las mioclonías.

Las mioclonías son contracciones simples y aisladas de un músculo, de un grupo de músculos o de varios grupos de músculos que ocurren al azar y que tienden a repetirse. Clínicamente se manifiestan como sacudidas breves en una zona restringida del cuerpo, que flexionan o extienden bruscamente en brazo, una pierna, el tronco o el cuello. Pueden ser únicas y esporádicas o rápidamente repetidas y su magnitud varía desde poco perceptibles hasta fuertes sacudidas que generan, por ejemplo, una violenta caída del enfermo o la proyección súbita de los objetos sostenidos, en ese momento, en las manos del paciente (el síndrome “del platillo o la salsera voladora”).

Las crisis del núcleo amigdalino.

Las crisis epilépticas del núcleo amigdalino y del área peri amigdalina (en la 5ª circunvolución temporal y el asta de Amón) se manifiestan con chupeteo de labios, movimientos de masticación, sacudidas de la cabeza a uno y otro lado, pérdida del estado vigil y sobre todo conductas bizarras en plena inconsciencia que constituyen los automatismos ictales o ataques psicomotores, como llevarse

la mano a la cara para luego introducir un dedo en la boca o la nariz, desvestirse, repetir palabras o frases hechas, deambular sin rumbo, establecer diálogos correctos con otras personas e incluso viajar de una ciudad a otra o asistir y prescribir a un paciente, sin guardar recuerdo alguno de tales acciones, correctamente realizadas.

De la corteza cerebral.

Las crisis parciales.

En las crisis parciales unilaterales la descarga neuronal afecta a un solo hemisferio y las manifestaciones clínicas afectan invariablemente al hemicuerpo contralateral. Las crisis parciales pueden afectar a todo un hemisferio o sólo a una región más restringida, son las crisis parciales focales y en estos casos la descarga neuronal anormal afecta un área o sector restrictivo en un hemisferio o sólo a una región más restringida con las crisis parciales focales y en estos casos la descarga neuronal anormal afecta un área o sector restrictivo en un hemisferio cerebral y en estos casos las manifestaciones clínicas bajo ciertas circunstancias pueden sugerir u orientar hacia la zona funcional del cerebro que primero se activa o se excita.

Sin lugar a duda la corteza cerebral es la zona más frecuentemente afectada (por su extensión) en este padecimiento. Los enfermos cuyas crisis se originan en las neuronas del manto cerebral en algunas ocasiones presentan síntomas y/o signos tan característicos que orientan al clínico a la localización del daño. En otros casos lo único confiable que se recoge en el relato del enfermo es que no percibe ningún trastorno ni molestia al inicio de la crisis y cuando ésta ya ha pasado, lo sabe porque al recuperar el estado vigil descubre que no reconoce el sitio en que se encuentra, se siente adolorido y al llevarse las manos a la boca se da cuenta que ha sangrado porque ya tuvo una nueva

crisis. Esto se debe a que algunas zonas de la corteza cerebral, intervienen en procesos de gran complejidad cuya manifestación clínica pasa desapercibida por el propio paciente. A esas áreas se le han denominado, erróneamente, “zonas silenciosas”.

Las crisis parciales de los lóbulos frontales.

En algunas ocasiones el enfermo señala que lo primero que le ocurre es que se le desvía la cabeza y los ojos a un lado. Luego “pierde el sentido” y no sabe más de él. Cuando se recupera, se entera que tuvo un ataque (una crisis convulsiva generalizada).

Estas crisis, “aversivas” como también se les llama, tienen su origen en la zona 6, en el área oculocefalógica, del lóbulo frontal contralateral. Es decir que cuando el enfermo dice que la cabeza y los ojos se le desvían, pongamos por caso a la derecha, la zona afectada es, con mucha probabilidad, el área 6 del lóbulo frontal izquierdo.

En otras ocasiones la crisis se inicia con trastornos del lenguaje. El enfermo “tartamudea” o incluso, momentáneamente, no puede hablar y de eso, él se da cuenta. El sitio de inicio suele ser el pié de la 3ª circunvolución frontal del hemisferio dominante (el izquierdo para los que escriben con la mano derecha y el derecho para los que son zurdos). En otras ocasiones el paciente informa que lo único que le pasa es que se le mueven y sacuden, sin poder controlarlo, los dedos de la mano izquierda. Esto dura o se prolonga por varios segundos y luego, todo vuelve a la calma sin perder, en ningún momento el estado vigil.

Estas crisis, en que el enfermo ve y se da cuenta, del inicio y del término de su crisis se le llaman crisis jacksonianas (descritas primero por J. Hughlings

Jackson) y lo que les caracteriza son movimientos y sacudidas espasmódicas que afectan las porciones distales de los miembros y se difunden de manera centrípeta. Todo ello sin pérdida del estado vigil. Por ello se dice que “el enfermo asiste a su crisis”. En estos casos la zona afectada suele ser la circunvolución frontal ascendente o prerrolándica, área 4 del esquema de Brodmann del hemisferio del lado opuesto. En algunas ocasiones los enfermos, al cabo de algún tiempo, ven como su padecimiento progresa y en cada nueva crisis la zona afectada abarca un área corporal más extensa y si al principio sólo se sacudía el pié izquierdo, luego abarca la pierna, el muslo e incluso el brazo de ese mismo lado. Hasta que llega un momento en que el enfermo sólo ve el inicio de su crisis. Luego pierde la conciencia, se cae y presenta una crisis que se inicia en el hemicuerpo izquierdo y de inmediato se generaliza para afectar los músculos de todo el cuerpo.

Esa es la historia natural de las epilepsias jacksonianas que de focales y parciales unilaterales evolucionan, sobre todo cuando no reciben tratamiento oportuno, a generalizadas unilaterales primero y a bilaterales después.

Las crisis parciales de los lóbulos parietales.

Las crisis que tienen su foco en el lóbulo parietal suelen ofrecer como síntoma inicial algún trastorno de la sensibilidad somática general en alguna parte del cuerpo. Por ejemplo, sensación de frío, calor, adormecimiento u hormigueo en una mano o en la cara. Luego el enfermo pierde el estado vigil y la postura y se convulsiona. En este caso el foco se encuentra en la circunvolución parietal ascendente o postrolándica del hemisferio del lado opuesto y mientras la *actividad neuronal anárquica* no alcanza al centro encéfalo no hay convulsión. En otras ocasiones el enfermo señala alguna alteración sensorial compleja o más elaborada como por ejemplo, cuando dice sentir que

por momentos una mano o un pié se le hace o más pequeño o más grande o como si pisara sobre algodones. Estas y otras alteraciones de la sensibilidad somática al inicio de la crisis corresponden a la activación anormal de las áreas corticales somestésicas secundarias o de asociación, la 5 y la 7 del lóbulo parietal contralateral.

Las crisis parciales con foco en el lóbulo occipital.

En éste lóbulo se generan síntomas visuales simples, caracterizados por la percepción anormal de puntos o agujeros negros y por puntos o rayos luminosos, cuando el foco epileptógeno se encuentra justo en los labios de la cisura calcarina, en el área 17 de Brodmann, el área visual primaria. Sin embargo cuando el enfermo refiere, como manifestación de su crisis, una imagen visual más elaborada por ejemplo, ver y reconocer el rostro de una persona que, en ese momento, no esta ahí, o ver como en un sueño edificios, cosas, o a tras personas o a él mismo, estas son alucinaciones visuales complejas cuyo foco de activación se encuentra en las áreas visuales secundarias o de asociación, las 18 y 19, en la cara externa del lóbulo occipital del hemisferio contralateral.

Las crisis parciales con foco en el lóbulo temporal.

Éste lóbulo es, sin duda alguna, el más excitable de todos y el más rico en sintomatología, cuando se ve afectado por una alteración cuya manifestación es una crisis epiléptica. Los síntomas pueden ser de naturaleza auditiva, cenestésica, visual, olfatoria, del estado de ánimo o conductuales.

Aquí al igual que en los otros lóbulos, las manifestaciones clínicas pueden ser simples o complejas dependiendo del sitio en que se ubique la anormalidad. Las simples suelen manifestarse, al enfermo, como alucinaciones auditivas muy

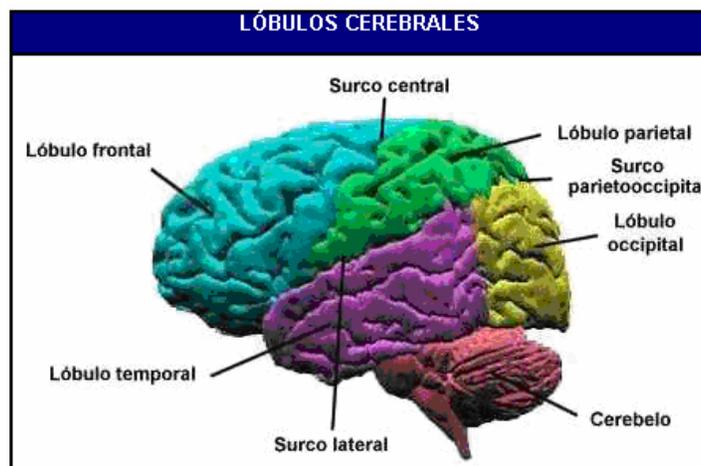
elementales. El enfermo dice escuchar ruidos, zumbidos, murmullos o momentánea sordera. En esos casos el foco se encuentra en la zona auditiva primaria en la superficie de la primera circunvolución temporal, en las áreas 41,42 y 52 de Brodmann. Pero cuando el foco se encuentra en las áreas de asociación o en los límites con el lóbulo occipital, entonces la sintomatología se hace más compleja. El enfermo dice escuchar y reconocer el tañer de una campana, la voz y lo que dice una persona que no está ahí, una canción, una melodía interpretada por un instrumento, etc. En otras ocasiones el enfermo dice sentir vértigo o mareo al inicio, o dice sentir que su cuerpo se eleva o se hunde, antes de perder el estado vigil. En otras ocasiones señala que estando, ahí en su casa, se siente como si estuviera en un lugar extraño. También ocurre que el enfermo tiene, de manera breve, la sensación de que todo lo que está ocurriendo en ese momento, ya le sucedió o ya lo vivió antes, o de memoria panorámica, cuando ve pasar como en una película, rápidamente, trozos importantes de su vida.

Las alucinaciones olfatorias suelen ser simples desagradables y nauseabundas, las más de las veces, o inusualmente agradables en muy pocos casos, por ejemplo, dentro de las primeras, el olor a quemado, a excremento o a podrido y dentro de las agradables, el olor a frutas, a perfume o “un aroma único” que sin ser perfume les causa gran placer y desearían que nadie les interrumpiera esa experiencia.

En otras ocasiones se presentan cambios en el talante sin motivo aparente, por ejemplo, de miedo, terror, tristeza o de enojo. También ocurren comportamientos extraños y bizarros de los cuales el enfermo no tiene noticia.

Es decir realizan conductas automáticas por ejemplo: vestirse o desvestirse, salir a la calle y caminar o incluso abordar algún medio de

transporte y minutos u horas después encontrarse en otro sitio sin saber explicar cómo llego hasta ahí. Wilder Penfield relata el caso de un paciente médico que se enteró que había tenido una crisis epiléptica cuando regresó a la consulta un enfermo al que él no recordaba haber atendido. Sin embargo al ver la receta que el enfermo le mostró, pudo identificar su letra y su firma. Éste médico había dado consulta a un paciente durante una crisis del lóbulo temporal. Se trataba de un automatismo, el más elaborado, del que se tenga noticia. También es de mencionarse el caso de otro paciente que decía que antes de su crisis convulsiva oía una voz que le decía “échate una maroma” y durante la consulta, de manera casual se pudo observar que el enfermo de pronto cambiaba su semblante y permanecía absorto, ajeno a lo que ocurría en su derredor, a continuación se echaba una maroma en el piso y luego se convulsionaba. También son observables algunas conductas menos complejas como chuparse los labios, provocar chasquidos con la lengua o con los labios, llevarse persistentemente la mano o los objetos a la boca y lamerse los labios.^{17,18.}



102

3.7 Evaluación clínica

Las constantes vitales pueden proporcionar indicios de una hipertensión maligna o una infección. La exploración general puede revelar datos de abuso de drogas o de alcohol, traumatismos, insuficiencia renal o hepática o infección de SNC. Las asimetrías en el examen neurológico son sugestivas de tumor cerebral, accidente cerebrovascular u otra lesión focal.

Durante una crisis generalizada, las pupilas pueden ser arreflexivas y el reflejo corneal puede estar también ausente y de forma transitoria se pueden presentar hiperrefleja y signo de Babinski.

3.8 Métodos de diagnóstico

La realización cuidadosa de la historia clínica mediante el interrogatorio a los familiares (o de la persona más cercana que conviva con el enfermo) y al paciente, la exploración física y algunas pruebas de laboratorio permiten establecer el correcto diagnóstico de la epilepsia.

Los estudios paraclínicos específicos para el diagnóstico de la epilepsia son:

- El EEG (electroencefalograma) permite distinguir las crisis focales con generalización secundaria de las crisis generalizadas primarias, es útil en el diagnóstico diferencial de los lapsos breves de pérdida de conciencia. Los estudios de RM (resonancia magnética) y TC (tomografía computarizada) proporcionan información exacta sobre las lesiones anatómicas. La RM es capaz de demostrar una esclerosis con o sin atrofia del hipocampo en el subgrupo de pacientes que sufren crisis parciales complejas.

- La tomografía de emisión de positrones permite identificar los focos epileptógenos, pero esta técnica sigue siendo en gran medida experimental.
- La magnetoencefalografía está siendo sometida a evaluaciones experimentales para estudiar su posible eficacia en la localización de las descargas convulsivas.

3.9 Tratamiento

Para iniciar un tratamiento se debe de examinar, si se puede eliminar la causa de la epilepsia. El objetivo del tratamiento es evitar que la enfermedad progrese y dañe de manera irreversible el cerebro, proteger al paciente de la aparición de nuevas crisis, sin interferir con su función cognoscitiva normal y sin que aparezcan efectos adversos peligrosos.

a) El tratamiento farmacológico. El conocimiento de las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos permite optimizar las dosis en cada paciente individual, y controlar la adaptación del paciente a su tratamiento farmacológico. Si es posible, el paciente debe ser tratado con la dosis necesaria de un único fármaco.

b) El tratamiento neuroquirúrgico de la epilepsia. Se lleva a cabo cuando existe una lesión estructural (como un tumor, quiste, absceso, etc.) como causa de las crisis recidivantes, la extirpación de esta lesión y del parénquima cerebral adyacente suele interrumpir las crisis o permitir un control más eficaz de las mismas.

A menudo, estos episodios son crisis parciales complejas con alteraciones electroencefalográficas ictales e interictales que se originan en uno

o ambos lóbulos temporales. Algunos pacientes presentan lesiones demostrables del hipocampo. En muchas series quirúrgicas se ha demostrado que la extirpación neuroquirúrgica del lóbulo temporal puede determinar la completa desaparición de las convulsiones.⁶

La Oficina Sanitaria del control de medicamentos, bebidas y alimentos de los E.U., la FDA aprobó la estimulación del nervio vago (ENV), como una estimulación indirecta del cerebro que demostró ser efectiva en modelos de epilepsia con animales de experimentación y, posteriormente, en un estudio de tipo abierto y en ensayos “doble ciego” con más de 450 pacientes.

El beneficio, valorado por la disminución en el número de episodios convulsivos, se mantuvo por al menos un año y medio; aproximadamente el 50% de los pacientes tratados logró una reducción de casi el 50% en la frecuencia de las convulsiones. Otros beneficios fueron: la terminación de las convulsiones y la mejoría en el estado de ánimo.

Los beneficios se demostraron en niños y adultos con epilepsias generalizadas y parciales y en síndromes epilépticos específicos.^{69,100.}

c) Mixto: En casos de pacientes con focos epilépticos de la neocorteza temporal o de otras áreas neocorticales, tienen una probabilidad menor de éxito con la cirugía, por lo que es necesario la administración de fármacos antiepilépticos para lograr un control de las crisis.⁶

CAPÍTULO IV FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

4.1 Definición

El término antiepileptico se sugiere sólo para designar aquellos compuestos capaces de inhibir un foco epileptogénico y/o la difusión de una corriente eléctrica despolarizante procedente del mismo, en el humano y en los animales.

El control de las crisis epilépticas implica de modo predominante la necesidad de utilizar medicamentos para suprimirlas, independientemente de su etiopatogenia. Tales compuestos se conocen también con el nombre de anticomiciales.³

4.2 Generalidades

El siglo XX se caracterizó por el rápido desarrollo de los fármacos antiepilepticos (FAE). A partir de 1912, época en que se sintetiza el fenobarbital, hasta la fecha no se ha detenido el avance de la industria farmacéutica con nuevos medicamentos antiepilepticos, más específicos.

Para que un medicamento se pueda utilizar en forma óptima es indispensable la comprensión de su mecanismo de acción y de los factores que influyen en la concentración plasmática.

El conocimiento de la acción biológica de los fármacos antiepilépticos y de los elementos que la conforman: los aspectos farmacológicos, farmacocinético y farmacodinámico que constituyen los principios para la correcta atención del paciente.⁷

4.3 Requisitos que debe cumplir un fármaco antiepiléptico

El antiepiléptico ideal no existe, porque no se cuenta aún con un cúmulo de fármacos entre los cuales el médico pueda escoger el que posea las características farmacológicas, toxicológicas, fisiológicas y bioquímicas que lo hagan el agente de elección para cada tipo de epilepsia. A pesar de ello, el médico, de acuerdo con criterios generales y con su experiencia, debe establecer cuidadosamente el mejor tratamiento para cada paciente, además, debe considerarse que la terapia puede cambiar según cada individuo y la evolución de su padecimiento.

FARMACOLOGÍA. Los fármacos que por sus propiedades fisicoquímicas se absorben por el tracto gastrointestinal presentan grandes ventajas, porque son mejor administrados y fácilmente aceptados por el paciente. El adecuado equilibrio entre la absorción, biotransformación y eliminación facilita que los fármacos se puedan administrar en una o varias dosis orales diarias. Sólo en situaciones especiales de gravedad o urgencia, como en el *status epilepticus*, se justifica la administración endovenosa.

MARGEN DE SEGURIDAD. Dado que el efecto del medicamento no es el mismo en el curso del tiempo, se deben determinar la latencia, máxima intensidad y duración del mismo.

Para evitar la intoxicación, se deben conocer bien los efectos tóxicos del fármaco prescrito y tener en consideración que cuanto más eficaz es, el riesgo de toxicidad aumenta; por tanto, se debe prescindir de un medicamento si se cuenta con otro de igual eficacia pero menos tóxico. Es importante conocer el índice terapéutico del medicamento, que se define como la razón de la dosis letal media entre la dosis efectiva media ($IT=DL_{50}/DE_{50}$).

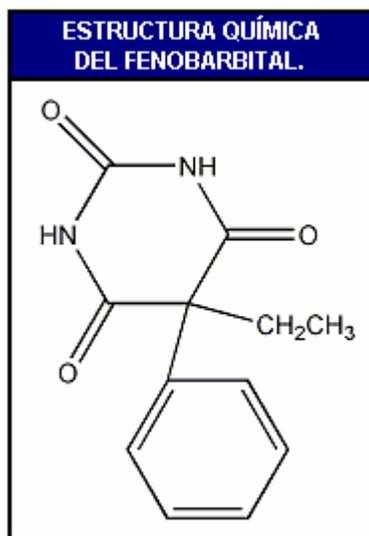
MONOFÁRMACO. Es preferible utilizar un solo fármaco por la sencillez de su administración, porque se evita la interferencia con otros compuestos. Pero si no hay una respuesta favorable con un determinado medicamento se hace necesario el uso de dos o más antiepilépticos.

Cuando la polifarmacia es obligada se deberá tener cuidado de que el antiepiléptico no interfiera con los otros fármacos. Además, el médico debe prepararse para auxiliar al enfermo si presenta síntomas adversos, como resultado de la polifarmacia.⁶⁷

COSTO. Debido a que el tratamiento debe ser duradero, no se puede desestimar el costo que significa para el paciente o su familia. Cuando se pueda elegir entre fármacos con similar eficacia, se escogerá el de menor precio.³

CAPÍTULO V MONOGRAFÍAS FARMACOLÓGICAS

5.1 Fenobarbital (PB) y Primidona (PRM)



88

Su fórmula química es: 5-Etil-5-ácido fenilbarbitúrico.

Nombre común: fenobarbital, la primidona (Deoxifenobarbital).

El fenobarbital es el más antiguo de los antiepilépticos de que se dispone actualmente. Aún cuando durante mucho tiempo se ha considerado como uno de los FAE más seguros en la actualidad se prefiere el uso de medicaciones con menores efectos secundarios.

Mecanismos de Acción: El fenobarbital aumenta la duración de apertura del canal de Cl, reduce los efectos del glutamato, suprime la actividad del foco epiléptico, se une al complejo receptor GABA_A, facilita la inhibición por el GABA al prolongar el tiempo de apertura del canal del cloro, bloquea los canales de Na⁺ y activa los canales de Ca⁺⁺. La primidona incrementa la actividad del

receptor GABA_A, deprime la actividad del glutamato y afecta la conducción del sodio, potasio y calcio.

La conversión metabólica de la primidona a fenobarbital por las funciones enzimáticas oxidativas microsómicas del hígado es relativamente lenta, pero puede inducirse por otros anticonvulsivos como la fenitoína y la carbamazepina.

Farmacocinética: La absorción del fenobarbital por vía oral es casi total, la biodisponibilidad es del 100 por ciento, la concentración pico se logra a las 2 horas y la concentración plasmática luego de 6 - 8 horas, su unión a las proteínas es de 40 a 60%, su vida media es de 25 -150 horas para el adulto, pero puede ser aún mayor en neonatos y menor en niños, su metabolismo es hepático y renal. La absorción de la primidona es casi completa luego de la administración oral, llegando a una dosis pico en el transcurso de 2 a 4 horas.

Indicaciones: Crisis generalizadas o focales que generalicen especialmente en niños por debajo de los 4 años. Crisis mioclónicas, estatus, convulsiones febriles y crisis neonatales. Los efectos secundarios de la sedación en los adultos e hiperactividad en los niños limitan su uso.

Contraindicaciones: Porfiria, intolerancia conocida al alcohol (en caso del elíxir). Alteración hepática severa. Enfermedad respiratoria con disnea significativa u obstrucción. Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

La concentración plasmática útil del fenobarbital es de 10 a 35 mg/ml.

La concentración plasmática útil de la primidona es de 8 a 12 mg/ml.¹⁹

La toxicidad del fenobarbital se presenta cuando las concentraciones son superiores a 60 mg/ml.²⁰

Dosis del fenobarbital:

En los adultos por vía oral es de 100 - 300 mg/día repartidos en dos tomas vigilando los niveles séricos.

En los niños por vía oral es de 3 - 7 mg/kg/día repartidos en dos tomas diarias.

Dosis de la primidona:

En los adultos la dosis de inicio es de 100 – 125 mg. Debe incrementarse gradualmente, en 100 – 125 mg.

En los niños la dosis de inicio es de 50 – 60 mg/kg/día. Se incrementa en 50 mg cada tres días.⁶⁷

Presentación del fenobarbital:

Tabletas de 10-50-100 mg.

Elíxir al 4%. Suspensión 15 mg/5ml -20 mg/5ml.

Ampolletas de 30,40,60,130,200 mg.

Presentación de la primidona:

Tabletas de 50 -250 mg.

Suspensión oral de 250 mg/5 ml.

Los efectos adversos que tienen en común son:

Sobre el SNC: Sedación, hiperactividad, coma, depresión, disfunción cognitiva, cambios de personalidad.

Gastrointestinal: Hepatotoxicidad.

Hematológico: Anemia aplásica. En neonatos interfiere con la vitamina D y el metabolismo del calcio y disminuye los niveles de folato produciendo anemia megaloblástica.

Dermatológico: Eritema, síndrome de Stevens-Johnson.

Otros: Flebitis, hipotensión, espasmo de laringe, broncoespasmo, pseudos lupus, hombro congelado, raquitismo, osteomalacia.⁷

Los fabricantes y nombres comerciales más comunes de este fármaco son: Spedrog Caillon (Alepsal ®), Largan (Fenobarbital Largan ®), Vannier (Fenobarbital Vannier ®), Aventis (Cardenal ®), Bayer (Luminar ®), (Luminaletas ®), Astra Zeneca (Mysoline ®).⁸⁸

El costo aproximado al público del fenobarbital es de: \$ 66.50 en su presentación de 30 tabletas de 100 mg.

El costo aproximado al público de la primidona es de: \$118.00 en su presentación de 30 tabletas de 250 mg.

5.2 Difenilhidantoína (PHT)



86

Su fórmula química es: 5,5-difenil-2,4-imidazolidinediona.

Mecanismo de acción: Interviene sobre la neurotransmisión voltaje dependiente. Estabilizador de la membrana, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y actúa sobre la conductancia del calcio y del cloro. Como consecuencia eleva el umbral de las neuronas.

Farmacocinética: Su absorción es buena con un 85 - 95% de biodisponibilidad, las concentraciones pico pueden ocurrir de 4 a 8 horas después de ingerida, el 90% se liga a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina, la concentración plasmática pico es de 2 a 4 horas.

Indicaciones: Por vía oral se utiliza en crisis focales y tónico clónicas generalizadas. Por vía intravenosa se utiliza en estatus epiléptico focal con o sin generalización.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las hidantoínas, bloqueo SA, y síndrome de Adams-Stokes (fenitoína intravenosa únicamente).

La concentración plasmática útil es de 10 a 20 mcg/ml.²⁰

La toxicidad se presenta cuando las concentraciones son superiores a 400 mg/día.²¹

Dosis:

En los adultos la dosis de inicio por vía oral o intravenosa es de 200 - 300 mg/día repartidos en dos tomas, la carga intravenosa en estatus es de 15 - 20 mg/kg (en caso de que la fosfenitoína no esté disponible). No se debe administrar a velocidad de infusión mayor de 50 mg/min. La dosis de mantenimiento es de 200 - 500 mg/kg/día repartidos en tres tomas.

En los niños por vía oral la dosis inicial es de 4 - 5 mg/kg, repartidos en dos o tres tomas, la carga intravenosa es de 20 mg/kg (en caso de que la fosfenitoína

no esté disponible), no se debe administrar a velocidad de infusión mayor de 1 mg/kg/min. La dosis de mantenimiento es de 4 a 8 mg/kg repartidos en dos o tres tomas. La dosis máxima es de 300 mg/día repartidos en dos o tres tomas.

Presentación:

Cápsulas 30 /100 mg

Tabletas masticables 50 mg

Ampolletas de 100 mg/2ml, 250 mg/5ml de solución

Suspensión de 125 mg en 5 ml

Jeringas preparadas para uso parenteral de 100 mg/2ml.

Efectos adversos:

Sobre el SNC: Ataxia, mareo, nistagmus, diplopia, letargia, neuropatía.

Gastrointestinal: Hepatitis.

Hematológico: Bloqueo de la actividad de la médula ósea, anemia megaloblástica.

Dermatológico: Hirsutismo en mujeres, facies tosca, eritema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, dermatitis, linfadenopatía.

Cardiacos: Bradicardia, arritmias cardíacas con o sin hipotensión.⁷

Teratogénicos: Síndrome de hidantoína fetal (esto incluye deficiencia en el crecimiento, anormalidades de las uñas y los dedos, cabeza de tamaño pequeño, y otras malformaciones menores. La mayoría de éstos infantes se desarrollan con una inteligencia normal), ligeramente aumenta el riesgo de paladar hendido, enfermedades congénitas del corazón y óseas.⁹⁸

Endocrinológico: Cambios en la unión a proteínas de los esteroides sexuales, hormona tiroidea y otros cambios dismórficos, osteomalacia e hipocalcemia.

Otros: Hiperplasia gingival, lupus, osteomalacia.⁷

Los fabricantes y nombres comerciales más comunes de este fármaco son: Bayer (Cumatil ®), Elvetium (Dantoinal ®), Parke Davis (Epamin ®), Gramon (Fenigramón ®), Biotenk (Fenitenk ®), Beta (Lotoquis ®).⁸⁸

Su costo aproximado al público es de: \$134.00 en su presentación de 50 cápsulas de 100 mg.

5.3 Carbamazepina (CBZ) y Oxcarbazepina (OXC)



89

Su fórmula química es: 5H-dibenz [b,f] azepina-5-carboxamida.

Nombre común: carbamazepina, la oxcarbazepina (es un 10-ceto análogo de la carbamazepina).

Mecanismos de Acción: La carbamazepina bloquea los canales de calcio dependientes de voltaje, actúa sobre la conductancia de los canales de sodio, actúa sobre los receptores monoamina, acetilcolina y receptores NMDA de glutamato, estabiliza la membrana, reduce la transmisión sináptica e inhibe la estimulación repetitiva.

La oxcarbazepina bloquea los canales de sodio, aumenta la conducción del potasio y modula la actividad del canal de calcio.

Farmacocinética: Su absorción es lenta, la concentración pico se da alrededor de 2 a 6 horas pero puede prolongarse hasta por 24 horas, la administración concomitante con alimentos tiene efecto variable pero sin mayor importancia clínica, su unión a proteínas se distribuye en forma uniforme y se liga en un 75 – 80% a la albúmina y a la alfa-ácido glucoproteína, la fracción libre de carbamazepina atraviesa todas las barreras biológicas, pudiéndose encontrar en diferentes fluidos incluyendo la saliva y líquido cefalorraquídeo. Su vida media es edad-dependiente. Influyen medicamentos que aumentan la actividad enzimática hepática. La oxcarbazepina tiene una absorción completa por vía oral, su unión a proteínas es de 40%, su vida media es de 8 a 12 horas y su concentración plasmática pico es de 1-2 horas.^{48,53,55}

Indicaciones: En las crisis focales simples y complejas que se generalizan, se prefiere su uso sobre la fenitoína por sus menores efectos secundarios.

Contraindicaciones: Cuando se tenga hipersensibilidad a la carbamazepina, a sus componentes o con el uso de los antidepresivos tricíclicos.

La concentración plasmática útil de la carbamazepina es de 4 -12 mg/ml.

La toxicidad de la carbamazepina se presenta cuando las concentraciones son superiores a 9 µg/ml.²⁰

Dosis de la carbamazepina:

En los adultos es de 400 – 1.200 mg/día. Se deben manejar dosis ascendentes (200 mg/semana) hasta llegar la dosis necesaria.

La dosis máxima es de 2.400 mg/día.

En los niños es de 10 – 30 mg/kg. Se debe iniciar la terapia con dosis de 5 mg/kg hasta llegar a 20 mg/kg para obtener respuesta sin efectos secundarios. Según la necesidad se puede llegar hasta 30 mg/kg repartidos en dos o tres tomas (cada 8 horas) una vez que se hagan los exámenes de control.

Dosis de la oxcarbazepina:

En los adultos la dosis inicial es de 300 – 600 mg repartidos en dos tomas diarias. Se incrementa en 150 mg interdiarios o 600 mg/semana.

En niños, entre los 4 y los 16 años, la dosis inicial es de 8 – 10 mg/kg/día, repartidos en dos tomas sin exceder los 600 mg/día.

Presentación de la carbamazepina:

Carbamazepina simple: Tabletas de 100-200-400 mg. Tabletas masticables de 100 mg.

Carbamazepina retard: Tiene una cubierta entérica, presentaciones de 200 y 400 mg.

Suspensión de 100 mg/5 ml.

Presentación de la oxcarbazepina:

Tabletas de 150 - 300 y 600 mg que se pueden triturar.

Suspensión al 6%.

Los efectos secundarios que tienen en común son:

Sobre el SNC: Diplopía, cefalalgia, mareo, ataxia.

Gastrointestinal: Náusea, incremento de peso, pancreatitis y hepatitis. La oxcarbazepina provoca xerostomía y dolor dental.

Hematológico: Leucopenia, anemia aplásica, agranulocitos.

Dermatológicos: eritema, síndrome de Stevens-Johnson.

Otros: Lupus o pseudo-lupus, hepatitis medicamentosa, retención urinaria, hiponatremia, arritmias en pacientes con alteraciones de la conducción.

Teratogénicos: Estos efectos se incrementan cuando se usa la carbamazepina asociada a otros fármacos en politerapia o cuando está en niveles máximos.⁷

Los fabricantes y nombres comerciales más comunes de este fármaco son: Gramon (Carbagramon®), Bouzen (Carbamazepina®), Novartis (Tegretol®), Novartis (Trileptal®).⁸⁸

El precio aproximado al público de la carbamazepina es de \$ 25.00 en su presentación de 20 tabletas de 400 mg.

El precio aproximado al público de la oxcarbazepina es de \$ 280.00 en su presentación de 30 tabletas de 300 mg.

5.4 Valproato (VPA)



89

Su fórmula química es: Ácido 2-N-Propilpentanoico.

Mecanismo de acción: Parece que afecta la actividad glutaminérgica del GABA, la conducción del sodio y del potasio, tiene efecto inhibitorio sobre el circuito tálamo-cortical, incrementa la función GABA-érgica en la sustancia negra, bloquea los canales de sodio y calcio.

Farmacocinética: Su absorción es rápida y completa luego de la administración oral, las concentraciones pico se alcanzan de 1 a 4 horas con las tabletas con cubierta entérica, la absorción disminuye cuando el pH aumenta (con alimentos), su unión a las proteínas es del 90%, disminuye en el embarazo y en presencia de enfermedad renal o hepática o en cualquier situación de hipoalbuminemia, su vida media es de 9 a 18 horas, su metabolismo es hepático.

Indicaciones: Crisis primarias generalizadas (incluyendo mioclonías y ausencias), crisis focales, síndrome de Lennox Gastaut, es el medicamento de primera elección en la epilepsia primaria generalizada, síndromes epilépticos de la infancia y en crisis febriles.

Contraindicaciones: Enfermedad hepática, Porfiria, hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes, hiperglicinemia y alteraciones mitocondriales.⁴⁴

La concentración plasmática útil es de 30 - 100 mg/ml.²⁰

Dosis:

El ácido valproico en adultos, la dosis de inicio es de 250 mg/tres veces al día.

La dosis máxima es de 3.000 mg/tres veces al día.

El divalproato sódico en adultos, la dosis de inicio es de 250 mg/tres veces al día.

La dosis de mantenimiento es de 250 - 500 mg/tres veces al día.

La dosis máxima es de 300 mg/dos o tres veces al día.

El ácido valproico en niños, la dosis de inicio es de 15 mg/kg/tres veces al día.

La dosis de mantenimiento es de 15 - 30 mg/kg/tres veces al día.

La dosis máxima es de 60 mg/kg/día en tres tomas.

Presentación:

Ácido valproico: Cápsulas 250 mg; suspensión 250 mg/5ml

Divalproato de sodio: Tabletas 250 - 500 mg; gránulos 125 mg tabletas de 500 mg de acción retardada.

Valproato de sodio: Ampolletas de 500 mg/5ml

Valproato de magnesio: Tabletas de 200 - 500 mg. Suspensión de 200 mg/5ml gotas de 200 mg/40 gotas.

Efectos secundarios:

Sobre el SNC: Hiperactividad, sedación, coma.

Gastrointestinal: Náuseas, vómito, aumento de peso, anorexia, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, estreñimiento, pancreatitis, hepatotoxicidad en ocasiones fatal.^{7,8.}

Hematológicos: Neutropenia, trombocitopenia, disminución del factor VII, anemia aplásica.

Dermatológicos: Alopecia transitoria, eritema, Stevens-Johnson.

Otros: Hipocarnitinemia, hiperamonemia asintomática, síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo en mujeres.

Teratogénicos: El valproato produce defectos del tubo neural y espina bífida cuando se administra en el primer trimestre del embarazo. Debe administrarse ácido fólico concomitante en pacientes potencialmente fértiles.⁷

Los fabricantes y nombres comerciales más comunes de este fármaco son: Abbott (Depakene ®), Armstrong (Logical ®), Abbott (Valcote ®).⁸⁸

Su costo aproximado al público es de: \$110.00 en su presentación de 30 cápsulas de 250 mg.

5.5 Gabapentin (GBP), Pregabalin (PGB), Tiagabina (TGB) y Vigabatrin (VGB)



89

Su fórmula química es: 1-ácido (aminometil) ciclohexanoacético.

Su nombre común es: gabapentin, el pregabalin (es un $\alpha_2\text{-}\delta$ ligante sucesor del gabapentin), la tiagabina y el vigabatrin (estructura análoga a la del GABA).

Mecanismos de acción: El gabapentin al parecer interactúa en un sitio de unión expresado a densidad alta dentro del Sistema Nervioso Central, denominado subunidad alfa-2-delta voltaje-dependiente del canal de calcio. No tiene efecto sobre el receptor GABA_A.^{52,57} El pregabalin prácticamente no es metabolizado y más del 90% es excretado renalmente como un fármaco sin cambios.⁴² La tiagabina bloquea la recaptación del GABA en las neuronas y en la glia y estimula la transmisión GABA-érgica. El vigabatrin hace inhibición irreversible de la actividad del GABA transferasa, incrementa la concentración cerebral del GABA hasta un 300% e inhibe la GABA amino-transferasa.

Farmacocinética: La biodisponibilidad del gabapentin se incrementa al aumentar la frecuencia de la dosis, la administración concomitante con alimentos no altera la absorción, el pico de concentración plasmática se logra a las 2 – 3 horas. Su unión a proteínas es menos del 3 %, su vida media de 5 a 9 horas, no hay un rango terapéutico bien definido para el gabapentin y las concentraciones óptimas en plasma no se han establecido. Su eliminación es renal, no se han observado interacciones entre gabapentin y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina. El pregabalin es absorbido en un tiempo máximo de 1.08 y 2.65 hrs, la eliminación de su vida media es de 6 a 8 hrs. La tiagabina tiene una buena absorción, su unión a proteínas es del 96%, su vida media es de 7 – 9 horas como monoterapia. La absorción del vigabatrin es del 80%, la concentración pico se logra en 1 a 3 horas, no se une a proteínas, su vida media es de 5 a 7 horas. Se incrementa en ancianos y en presencia de enfermedad renal, se inhibe la vida media del GABA transferasa en 4-5 días.

Indicaciones: Terapia conjunta en crisis focales simples o complejas que generalizan y en pacientes epilépticos con síndromes de dolor de una neuropatía crónica diabética.^{47,49,52} El pregabalin está indicado para la epilepsia, dolor neuropático y desordenes de ansiedad. La tiagabina está indicada en pacientes mayores de 12 años, como terapia concomitante en crisis focales o complejas, con o sin generalización y en espasmos infantiles. El vigabatrin está indicado en crisis focales con o sin generalización secundaria, espasmos infantiles, pacientes con epilepsia refractaria.⁶⁸

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

La concentración plasmática útil del pregabalín es de 5.81 mg/ml.⁴²

La concentración plasmática útil de la tiagabina es de 0.1 – 0.3 mg/L.⁷

Dosis del gabapentín:

En los adultos la dosis de inicio es de 300 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas.

En los niños la dosis de inicio es de 10 - 20 mg/kg/día repartidos en dos o tres tomas.

Dosis del pregabalín:

En los adultos la dosis es de 600 mg/día.

Dosis de la tiagabina:

En los adultos la dosis de inicio es de 4 mg/día, repartidos en dos tomas. Se incrementa en 4-8 mg por semana.

En los niños, entre los 12 – 16 años la dosis de inicio es de 4 mg/día, repartidos en dos tomas, se incrementa en 4 mg en la segunda semana y luego de 4-8 mg por semana.

Dosis del vigabatrín:

En los adultos la dosis de inicio es de 1 gr. Se administra en dos o tres tomas diarias.

En los niños la dosis de inicio es de 40 a 100 mg/Kg/día en tres tomas.

Presentación del gabapentín:

Cápsulas de 100-300-400-600-800 mg

Tabletas de 600-800 mg

Solución: 250 mg/5ml

Presentación del pregabalin:
Cápsulas de 75 mg.

Presentación de la tiagabina:
Tabletas de 5,10,15 mg.

Presentación del vigabatrin:
Tabletas recubiertas de 500 mg.
Polvo de 500 mg.

Los efectos adversos que tienen en común son:

Sobre el SNC: Fatiga, somnolencia, tinnitus, hiporreflexia, psicosis, hemorragia intracraneal, visión anormal, ptosis palpebral, hemorragia ocular, mareo, nistagmo, temblor, ataxia, rinitis, exacerbación de crisis, mioclonías e inestabilidad.

Gastrointestinal: Incremento de peso, hepatomegalia y pancreatitis.

Hematológico: Hipertensión, anemia, púrpura trombocitopénica.

Cardíaco: Falla cardíaca.

Otros: Urticaria.⁷

El gabapentin es elaborado por el fabricante Parke Davis y su nombre comercial es Neurontin®.

El pregabalin es elaborado por el fabricante Pfizer y su nombre comercial es Lyrica®.

La tiagabina es elaborada por el fabricante Abbott y su nombre comercial es Gabitril®.

El vigabatrin es elaborado por Armstrong y su nombre comercial es Sabril®.⁸⁸

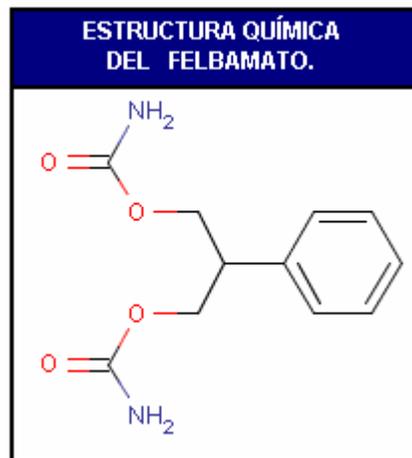
El costo aproximado al público del gabapentin es de: \$ 275.00 en su presentación de 30 cápsulas de 300 mg.

El costo aproximado al público del pregabalin es de: \$ 329.50 en su presentación de 14 cápsulas de 75 mg.

El costo aproximado al público de la tiagabina es de: \$ 600.00 en su presentación de 20 tabletas de 15 mg.

El costo aproximado al público del vigabatrin es de \$ 500.00 en su presentación de 20 tabletas de 500 mg.

5.6 Felbamato (FBM)



89

Su fórmula química es: 2-fenil-1,3-propanodiol dicarbamato.

Mecanismo de Acción: Facilita la actividad gabaérgica, *disminuye la excitabilidad neuronal* por bloqueo del receptor NMDA, bloquea los canales de Na⁺ y Ca⁺⁺.

Farmacocinética: Su absorción es buena y se logran concentraciones máximas en el transcurso de 2 a 6 horas. La administración concomitante con alimentos no tiene ninguna influencia, su unión a proteínas es de un 25 %, su metabolismo es hepático y renal, su vida media es de 13 – 23 horas, *disminuye* en la terapia combinada con fenitoína y carbamazepina.

En niños es más corta la vida media. Su concentración plasmática pico es de 2 – 6 horas, en sus interacciones reduce hasta en un 25% las concentraciones de la carbamazepina en administración concomitante y produce un incremento en los metabolitos 10 -11 epóxido. Disminuye el efecto de los anticonceptivos orales. Eleva las concentraciones plasmáticas de la fenitoína, el fenobarbital y el ácido valproico por lo que es necesario disminuir sus dosis hasta en un 30%. Los niveles de felbamato disminuyen en presencia de fenitoína, fenobarbital y carbamazepina. Se ha observado que el uso concomitante con la carbamazepina puede ocasionar leucopenia, su eliminación es renal y hepática.⁷

Indicaciones: Utilizado como monoterapia en las crisis focales refractarias. Como terapia alterna en niños con crisis focales o generalizadas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.^{52,68}

Contraindicaciones: No se debe utilizar en pacientes con historia de discrasias sanguíneas, disfunción hepática o alteración de anticuerpos antinucleares. Hipersensibilidad al medicamento, a sus componentes o a otros carbamatos.

La concentración plasmática útil es de 18 a 83 mcg/ml.²⁰

Dosis:

En los adultos la dosis de inicio es de 1.200 mg/día repartidos en tres tomas. Se incrementa en 600 mg/semana.

La dosis de mantenimiento es de: 3.600 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas.

En los niños la dosis de inicio es de 15 mg/kg repartidos en tres o cuatro tomas.

La dosis máxima es de 6.000 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas.

Presentación:

Tabletas de 400 y 600 mg.

Suspensión de 600 mg/5 ml.

Efectos adversos:

Sobre el SNC: Cefalalgia, anorexia, diplopia, agitación, visión borrosa, ansiedad, ataxia e insomnio.

Gastrointestinal: Náusea, epigastralgia, vómito, incremento de transaminasa glutámica oxaloacética del suero, falla hepática y renal, pancreatitis.

Hematológico: Pseudolupus, anemia aplásica, hiperamonemia.

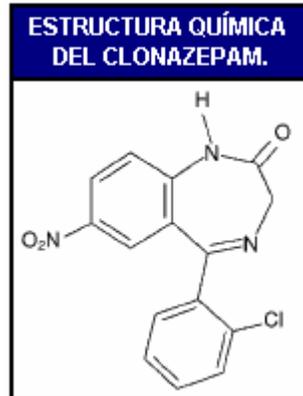
Dermatológico: Prurito, eritema, síndrome de Stevens-Johnson.

Otros: Taquicardia.⁷

El felbamato es elaborado por el fabricante Abbott y su nombre comercial es Felbamato ®

Su costo aproximado al público es de: \$ 378.00 en su presentación de 20 tabletas de 400 mg.

5.7 Clonazepam (CLN)



89

Su fórmula química es:

5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4- benzodiazepin-2-ona.

Mecanismo de acción: Su capacidad para intensificar los incrementos en la conductancia del Cl⁻ inducidos por el GABA. Potencia los efectos inhibidores sinápticos producidos por la estimulación de diversas vías GABAérgicas e incrementa los cambios inducidos por el GABA en el potencial de membrana. Puede reducir la activación sostenida de alta frecuencia de las neuronas, un efecto semejante a las acciones de la fenilhidantoína, la carbamazepina y el valproato.²⁰

Farmacocinética: Su absorción tiene más del 80% de biodisponibilidad. La concentración pico se logra entre 3 - 30 minutos luego de la administración ya sea por vía rectal, sublingual, IV o subcutánea. Su vida media se alcanza a las 18 horas, sin embargo otros metabolitos activos duran 42 horas. El desarrollo de tolerancia reduce su efectividad disminuyendo el número de pacientes controlados, su concentración plasmática pico se alcanza entre los 4 – 60 minutos.

Sus interacciones con la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona pueden disminuir su concentración.

Puede ocasionar depresión respiratoria cuando se usa con barbitúricos. Es posible que pueda causar estatus de ausencia cuando se usa con valproato, su eliminación es por metabolismo hepático.

Indicaciones: Estatus epiléptico, convulsivo y no convulsivo. Se usa en niños con epilepsia severa y especialmente en las fases agudas, porque para el mantenimiento debe preferirse el clabazam. También se utiliza en ausencias atípicas, crisis generalizadas, crisis atónicas, síndromes con mioclonus masivos bilaterales, como la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia fotosensible. Es un fármaco antiepiléptico de efecto amplio, pero su uso es limitado debido a los efectos colaterales.

Contraindicaciones: No se debe utilizar con flumazenil, ni en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Se debe evitar en el paciente con síndrome de Lennox Gastaut y crisis tónicas.⁴⁵

La concentración plasmática útil es entre 5 y 70 ng/ml.²⁰

Dosis:

En los adultos, en los casos agudos se usa 0.03 mg/kg hasta un total de 0.05 mg/kg/dosis con un máximo de 2.0 mg. El bolo directo lento, se utiliza hasta un total de 0.03 mg/kg/día.

La dosis de mantenimiento es de 0.03 mg/kg/dosis, a una velocidad de 0.25 mg/min. que se puede repetir cada 10 min. hasta obtener el control deseado.

Se inicia en forma concomitante un fármaco antiepiléptico de acción prolongada como la carbamazepina o el clobazam.

En los niños es de 0.01 - 0.05 mg/kg/día repartidos en tres dosis. En estatus epiléptico en niños, se recomienda 0.03 mg/kg/dosis en bolo lento, cada 120 minutos hasta un máximo de 0.05 mg/kg/día.

Presentación:

Tabletas de 0.5 mg y de 2 mg.

Gotas de 2.5 mg/1ml.

Ampolletas de 1 mg/1 ml.

Efectos adversos:

Sobre el SNC: Mareo, ataxia, somnolencia, sedación, fatiga, cambios del comportamiento y de personalidad, hiperactividad, hipotonía, agresividad, reacciones psicóticas.

Gastrointestinales: Disminución de la salivación y hepatitis.

Hematológico: Eosinofilia, leucopenia.

Dermatológico: Eritema.

Otros: Hipersecreción bronquial, edema periférico, retención urinaria.⁷

Los fabricantes y nombres comerciales más comunes de este fármaco son: Baliarda (Clonagin ®), Elisium (Diocam ®), Roche (Rivotril Roche ®), Rontag (Solfidin ®).⁸²

Su costo aproximado al público es de: \$ 46.50 en su presentación de 10 tabletas de 2 mg.

5.8 Lamotrigina (LTG)



20

Su fórmula química es: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-as-triazina.

Mecanismo de acción: Produce bloqueo de la conducción de los canales de Na⁺ voltaje-dependientes, bloquea los canales de Ca⁺⁺ y no tiene efecto en el receptor GABA_A.

Farmacocinética: Su absorción cuando se administra por vía oral se tiene biodisponibilidad casi completa, la administración concomitante con alimentos no altera la absorción y la biodisponibilidad es del 98%, El pico de concentración plasmática se logra en 2 - 4 horas, su unión a proteínas es del 55%, su vida media cuando se utiliza en monofármaco es de aproximadamente 24 horas, cuando se administra simultáneamente con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona es de 15 horas.

En presencia de ácido valproico, la vida media es de 48 - 60 horas, se metaboliza por glucuronización hepática, sus interacciones con el nivel de lamotrigina *desciende* en presencia de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína. Se incrementa con el ácido valproico, Su eliminación es renal y hepática.

Dosis:

La dosis en adultos es de 100 a 400 mg/día. Se inicia con una dosis de 25 mg/día, que se va incrementando 50 a 100 mg cada 1 o 2 semanas; si el paciente está recibiendo terapia con valproico o con un fármaco antiepiléptico inductor enzimático deben hacerse ciertas modificaciones. La dosis en niños es de 5 a 15 mg/Kg.

Presentación:

Tabletas de 5,25,50,100,150 y 200 mg.

Indicaciones: Se utiliza como monoterapia o como coadyuvante en el tratamiento de las crisis primarias generalizadas, en crisis focales y en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.^{46,50}

Efectos adversos:

Sobre el SNC: Mareo, fatiga, nistagmus, diplopía, somnolencia, cefalalgia, ataxia, amnesia.

Gastrointestinal: Náusea, hepatitis, y pancreatitis.

Hematológico: Anemia aplásica y trombocitopenia.

Dermatológico: Eritema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Otros: Falla renal.⁷

Éste fármaco es elaborado por el fabricante Parke Davis y su nombre comercial es Lamictal®.

Su costo aproximado al público es de: \$ 357.00 en su presentación de 20 tabletas de 200 mg.

5.9 Levetiracetam (LEV)



89

Su fórmula química es: (-)-(S)-a-etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

Mecanismo de acción: Aún no está establecido, se han realizado estudios que sugieren que su efecto anticonvulsivante se debe a la reducción en las corrientes de potasio.

Farmacocinética: Su absorción es rápida y casi total, su unión a las proteínas no alcanza el 10%, su vida media es de 6-8 horas con la función renal indemne. En presencia de alteración renal es de 15 a 24 horas. Se alcanza el estado estable a las 2 horas, su metabolismo es renal, no se le conoce sus interacciones, su eliminación es renal y su rango terapéutico es de 5 - 40 mg/L.

Indicaciones: Terapia adjunta en crisis focales de adultos. Probablemente útil en las crisis tónico clónicas generalizadas, atónicas, mioclonías, crisis reflejas, epilepsia mioclónica juvenil, ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut y en crisis refractarias de inicio focal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

Dosis:

La dosis de inicio en los adultos es de 1.000 mg/día repartidos en dos tomas.

La dosis de mantenimiento es de 2.000 mg/día repartidos en dos tomas.

La dosis máxima es de 3.000 mg/día repartidos en dos tomas.

En los niños la dosis de inicio es de 10 - 20 mg/kg/día. Se incrementa en 10 mg/kg/día cada 2 semanas.

La dosis de mantenimiento es de 40 mg/kg/día repartidos en dos tomas.

La dosis máxima es de 60 - 80 mg/kg/día repartidos en dos tomas.

Presentación:

Tabletas de 250-500-750 mg.

Efectos secundarios:

Sobre el SNC: Astenia, mareo, cefalalgia, agitación, depresión, alucinaciones, labilidad emocional, psicosis, ataxia, trastornos de la conducta, somnolencia.

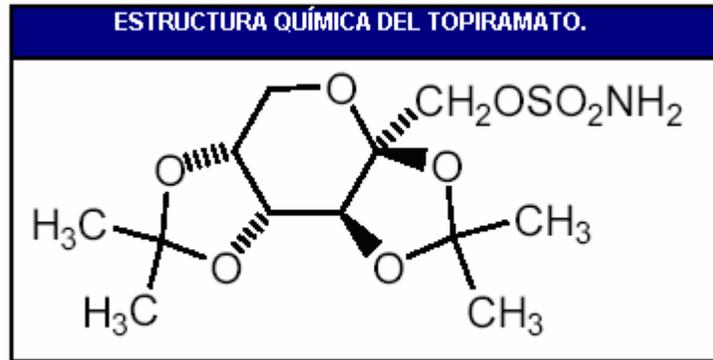
Hematológico: Leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia.

Otros: Riesgo de que incrementen las infecciones respiratorias superiores.^{7,44}

Este fármaco es elaborado por el fabricante UCB y su nombre comercial es Keppra®.

Su costo aproximado al público es de: \$ 751.50 en su presentación de 30 tabletas de 500 mg.

5.10 Topiramato (TPM)



89

Su fórmula química es:

2,3:4,5-Di-O-isopropilideno-b-D-fructopiranososa sulfamato.

Mecanismo de acción: Bloquea los canales de sodio y calcio, incrementa la transmisión mediada por el GABA, tiene efecto inhibitorio sobre los receptores AMPA del glutamato.

Farmacocinética: Su absorción es completa y rápida, alcanza niveles óptimos a las 2 a 4 horas después de su administración, la absorción no se altera si se administra con alimentos, su unión a las proteínas es del 15% cuando se administra en monoterapia se alcanzan niveles plasmáticos máximos.

Su vida media es de 7 a 15 horas y de 6 a 8 horas en presencia de inductores enzimáticos, su concentración plasmática pico es de 2 - 4 horas, su eliminación es renal, los niveles de concentración plasmática de topiramato disminuyen en presencia de carbamazepina y ácido valproico.

Indicaciones: Terapia coadyuvante en crisis focales simples y complejas con generalización secundaria, Síndrome de Lennox-Gastaut y crisis primarias tónico clónicas generalizadas.^{43,49,50,52}

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

La concentración plasmática útil es de 4 -10 mg/L.

Dosis:

En los adultos la dosis de inicio es de 25 - 50 mg/semana.

La dosis de mantenimiento es de 200 - 400 mg/día, repartidos en 2 tomas.

La dosis máxima es de 800 mg/día, repartidos en dos tomas.

En los niños la dosis de inicio es de 1 - 3 mg/kg/día. Se incrementa en 1 - 3 mg cada una o dos semanas, con un máximo de 25 mg/kg/día.

La dosis de mantenimiento es de 5 - 9 mg/kg/día repartidos en dos tomas.

La dosis máxima es de 15 mg/kg/día repartidos en dos tomas. En caso de espasmos infantiles será de 24 mg/kg/día.

Presentación:

Tabletas de 25,50,100,200 mg. Se recomienda *no romper las tabletas* por su sabor amargo.

Cápsulas dispersables 15-25 mg.

Efectos secundarios:

Sobre el SNC: Astenia, adinamia, somnolencia, síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos, amnesia, diplopia, labilidad emocional y depresión.

Gastrointestinal: Diarrea, náuseas, pérdida de peso, incremento de la salivación, pancreatitis.

Hematológicos: acidosis, depresión de la médula ósea.

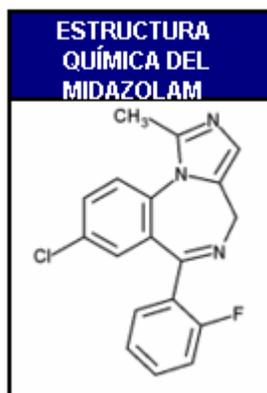
Dermatológicos: Eritema.

Otros: Nefrolitiasis, bloqueo atrio ventricular, glaucoma agudo.⁷

Éste fármaco es elaborado por el fabricante Gramon y su nombre comercial es Topamax ®.

Su costo aproximado al público es de: \$ 622.00 en su presentación de 20 tabletas de 25 mg.

5.11 Midazolam (MDZ)



92

Su fórmula química es:

8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepina.

Mecanismo de acción: Es similar a las demás benzodiazepinas.

Farmacocinética: Su absorción es rápida, la biodisponibilidad es superior al 90% tras la administración por vía IM o IV., su vida media es corta.

Se recomienda la infusión intravenosa mantenida para evitar la reaparición de las crisis.

Indicaciones: Estatus epiléptico refractario en niños y en adultos.

Contraindicaciones: Glaucoma de ángulo estrecho, shock, coma, dolor severo e incontrolable. Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

Dosis:

Por vía oral: dosis inicial 0.5 mg/kg/dosis.

Dosis máxima: 10 mg.

Por vía intravenosa: 0.1 - 0.3 mg/kg en bolo a una velocidad no mayor de 4mg/min.

Presentación:

Comprimidos de 7.5 mg.

Ampolletas de 1 mg/ml en 2,5,10 ml y de 5 mg/ml en 1,2,5,10 ml y 5 gm/ml en 3 ml para utilizar por vía IV, intranasal, oral y rectal.

Jeringas precargadas de 10 mg/2ml.

Efectos colaterales:

Sobre el SNC: Sedación, cefalalgia, agitación, psicosis.

Gastrointestinal: Vómito.

Otros: Depresión cardiorrespiratoria, arritmias, espasmos de laringe y flebitis.⁷

Éste fármaco es elaborado por el fabricante Roche y su nombre comercial es Dormicum ®.

Su costo aproximado al público es de: \$ 314.50 en su presentación de 30 comprimidos de 7.5 mg.

CAPÍTULO VI

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y SUS ASPECTOS MÉDICO BUCALES

6.1 Difenilhidantoína y sus efectos colaterales en la cavidad bucal.

La fenitoína ha sido el fármaco de elección para la epilepsia durante más de 50 años y lo utilizaron por primera vez Putnam y Merritt (1937); se conoce con muchos nombres comerciales, como: Epamin, Dilantín, Dilantín sódico y Fenitoína.

Está entre los 20 fármacos más prescritos en el mundo que se usan no sólo en epilepsia sino también en otras alteraciones neurológicas, incluidas la depresión, la neuralgia del trigémino, la neuralgia glossofaríngea, la mioclonía palatofaringolaringo-oculodiafragmático, los síndromes paroxísticos, y el bruxismo por mencionar algunos.^{11,23,54,56,87,94,97.} El efecto secundario más común de la terapia con fenitoína es la hiperplasia gingival.^{26,28,29,30,33,40.}

HIPERPLASIA GINGIVAL INDUCIDA POR FENITOÍNA



12

La terapia con fenitoína fue introducida en 1938 y la primera reacción adversa de hiperplasia gingival fue reportada en 1939. Aproximadamente la mitad de los pacientes que toman fenitoína han demostrado hiperplasia gingival, siendo mas susceptibles los niños y los jóvenes.^{17,28,29,30,33,35,37.}

El efecto colateral de la fenitoína es que sus efectos en la boca tienen un impacto negativo en el paciente, deteriorando su autoestima, afectando sus convicciones lo que contribuye al incumplimiento y abandono de las prescripciones médicas, lo que impide el adecuado control del padecimiento.²⁶

El agrandamiento gingival se vuelve clínicamente evidente durante los primeros seis a nueve meses de tratamiento como extrusión y crecimiento de las papilas interdetales que forman masas de tejido firmes, móviles y triangulares. Estas se incrementan en magnitud en el transcurso de uno a dos años y se fusionan mesial y distalmente para formar una cortina continua de encía marginal agrandada, que llega a su máximo tamaño en ese tiempo. La encía adherida presenta nódulos firmes con aspecto granular en la superficie labial. Cuando no hay crecimiento papilar, el agrandamiento gingival se desarrolla como un festón o media luna marginal que reduce de manera gradual la longitud de la corona clínica.^{25,30.}

Es poco frecuente la migración apical del epitelio de unión, por lo que también se crean pseudobolsas profundas a medida que continúa la acumulación del tejido circundante. En estas condiciones la higiene bucal es muy difícil, lo que trae como resultado la acumulación de placa con inflamación gingival, caries cervical, afección en el esmalte y halitosis.^{28,29,33.}

La imagen histopatológica de un corte gingival observado en el microscopio de luz, se caracteriza por una moderada acantosis epitelial con elongación de las papilas digitiformes. El gran aumento del tamaño gingival se debe a una expansión de la capa del tejido conectivo, el cual presenta fascículos de fibras colágenas abundantes, tortuosas y sin orientación definida. Estos fascículos son bioquímicamente diferentes de aquellos que se encuentran en la encía normal, con dos veces más colágena del tipo III y menos del tipo I.³³ Los estudios de microscopia electrónica muestran que el tejido conectivo excesivo también tiene mayor densidad en el volumen de la matriz no colágena y en la sustancia fundamental. Estos signos morfológicos se corresponden bien con los incrementos en proteoglucanos y glucosaminoglucanos, en los cortes gingivales o bien en las células en cultivo, de encía agrandada, relacionada con fenitoína.²

La fenitoína causa agrandamiento gingival induciendo *la proliferación* de una subpoblación discreta y fenotípicamente estable de *fibroblastos* muy activos, producen cantidades elevadas de colágena y macromoléculas de sustancia fundamental. Estos fibroblastos también secretan una enzima colagenolítica que en gran medida resulta inactiva. Se sabe que el fármaco es mitogénico, lo cual explica en parte la predominancia de estos fibroblastos activos.

Estudios previos sugieren que el comienzo del crecimiento gingival inducido por la fenitoína depende de la concentración sérica de la fenitoína. El propósito del estudio realizado por Yoshihiko Soga y sus colaboradores fue determinar si el polimorfismo CYP2C (subfamilia del citocromo P450)^{30,36,81.} podía relacionarse con el comienzo y severidad del excesivo crecimiento gingival inducido por fenitoína, para ello se estudiaron a 28 pacientes adultos

epilépticos que recibían dosis diarias de fenitoína y a 56 sujetos sanos a quienes también se les administró el fármaco para examinar el polimorfismo CYP2C.

Se hizo un estudio preliminar en donde se reportaron pacientes con sobrecrecimiento gingival que mostraron una alta concentración sérica de fenitoína en comparación con los sujetos sanos y sugiere que la habilidad metabólica de cada individuo puede ser el factor influyente en el comienzo de la hiperplasia gingival.²⁶

Las principales enzimas catabólicas para la fenitoína que han sido identificados son el citocromo P450, CYP2C9 y 2C19 los cuales convierten a la fenitoína a su forma hidroxilada en el hígado.^{26,35.}

Dos polimorfismos nucleótidos simples en la región de codificación de CYP2C9 y 2C9*3 son genes candidatos para el prematuro diagnóstico del comienzo y de la severidad del crecimiento gingival inducido por Fenitoína.

Los resultados revelaron que cerca del 7% de los sujetos incluyendo epilépticos y sanos fueron positivos para el biomarcador citocromo P450 2C9*3. Sin embargo el grado de crecimiento gingival no tiene una directa correlación con el polimorfismo del citocromo P450 2C. Los sujetos con crecimiento gingival severo tuvieron una alta concentración sérica de fenitoína, indicando que el metabolismo de la fenitoína es un importante determinante para la severidad de la enfermedad. Los pacientes portadores del biomarcador citocromo P450 2C9*3, conduce a una alta concentración sérica de fenitoína por lo tanto se considera de alto riesgo para desarrollar una hiperplasia gingival.²⁶

En el ser humano, el metabolito fundamental es el 5-para-hidroxifenil-5-fenilhidantoína (p-HPPH), presente en la sangre, la saliva y el tejido gingival. Este metabolito causa agrandamiento gingival en el modelo gatuno cuando se administra por vía oral en un régimen crónico.³⁰

Además, éste y otros metabolitos menores de fenitoína (dihidrodiol, catecol y 3-0-metil-catecol; tienen efectos directos en la proliferación *in vitro* y la producción proteínica por parte de los fibroblastos.

Como opciones para la terapia de la hiperplasia gingival está la higiene dental para un meticuloso control de placa dental, la reducción o eliminación de la dosis de fenitoína cuando esto es posible y la remoción quirúrgica del tejido hiperplásico.

Recientemente nuevos anticonvulsivantes como la oxcarbazepina ha resurgido como efectivo sustituto de la fenitoína para el tratamiento de ataques focales y generalizados en niños, así como también en algunos adultos.^{24,33.}

PREVALENCIA DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO CON DIVERSOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS	
RÉGIMEN DE FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO	PREVALENCIA DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL (%)
Solo fenitoína	52
Fenitoína + Valproato de Sodio	56
Fenitoína + Carbamazepina	71
Fenitoína + Carbamazepina+ Fenobarbital	83
Fenitoína + otros fármacos antiepilépticos	88
Sólo Carbamazepina	0

8

Esto lo refutan dos estudios realizados en los años de 1999 y 2000 por Kamali, que tuvieron el propósito de investigar los efectos adversos de la medicación auxiliar crónica con fenobarbital, primidona y carbamazepina en concentraciones en plasma de fenitoína inductora de la hiperplasia gingival en 49 pacientes epilépticos de los cuales 36 pacientes estaban solo bajo tratamiento de fenitoína por mas de 6 meses, 9 pacientes tomaban

carbamazepina mas fenitoína, 3 pacientes tomaban fenobarbital mas fenitoína y 1 paciente tomaba primidona mas fenitoína.

Los resultados revelaron una baja concentración de la fenitoína en plasma en el grupo de pacientes con medicamento auxiliar por lo que el índice de hiperplasia gingival en estos pacientes disminuyó notablemente en comparación con el grupo de pacientes que tomaron solo fenitoína.^{30,31.}

6.2 Fibroblastos y matriz extracelular

La función principal de la unidad dentoalveolar es el soporte, además de la formativa, nutritiva y sensitiva. La función de soporte consiste en el mantenimiento y retención del diente; la formativa es necesaria para la restitución de tejidos: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. A esta función se vinculan tres células especializadas: cementoblastos, fibroblastos y osteoblastos.

Las matrices extracelulares son importantes para el funcionamiento, morfología y desarrollo celular; además, se demostró que dichas matrices son células y tejidos específicos y en la actualidad ha sido posible reconocer estos componentes y sus funciones particulares.

En la matriz extracelular fibroblástica es frecuente que aparezcan fibroblastos en una matriz fibrosa formada por colágena tipo I y III, un proteoglicano, condroitin sulfato pequeño ($M_r = 30\ 000$) y fibronectina ($M_r = 440\ 000$). La colágena tipo I forma fibras complejas resistentes a la elevada tensión. La función del proteoglicano condroitin sulfato no es muy clara.

La fibronectina es una glucoproteína extensa que enlaza los fibroblastos a la matriz y es posible que intervenga en la fibrogénesis; se encuentra distribuida en los tejidos y en la sangre, y se sabe además que se enlaza a numerosos tipos de colágena, como sulfato de heparán, fibrina y a muchas otras glucoproteínas de la matriz extracelular.

En la matriz extracelular de células epiteliales es única. Las células epiteliales descansan sobre la matriz de la membrana basal que contiene colágena tipo IV, un enorme proteoglucono sulfato de heparán ($M_r = 750\,000$) y la lámina glucoproteína ($M_r = 10^6$). Estos tres componentes se advierten en todas las membranas basales y pueden interactuar en la configuración de una estructura supramolecular definida. La fibronectina es un constituyente que sobresale y se localiza en las membranas basales de tejidos en desarrollo o embrionarios, aunque con frecuencia se pierde en dichas membranas, conforme los tejidos maduran.⁸

La fibronectina se une a otro punto de la colágena de tipo IV y puede dar fijación inmediata a los fibroblastos. El proteoglucono sulfato de heparán se enlaza a la laminina y la colágena tipo IV, a la fibronectina y a la superficie celular. El sulfato de heparán forma una barrera en la membrana basal que impide la circulación de proteínas.⁴²

La laminina y la colágena se precipitan de una solución en un complejo equimolar, y sólo una parte del proteoglucono sulfato de heparán se enlaza al compuesto laminina-colágeno de tipo IV. La laminina es el constituyente principal y exclusivo de las membranas basales; representa del 30 al 50% del total de proteínas.

La fibronectina y los fibroblastos se unen a cualquier tipo de colágena; sin duda, estas interacciones *in vitro*, señalan los mecanismos que controlan la distribución y funcionamiento de las células de los tejidos.

Los factores polipéptidos del crecimiento (PGF) han despertado gran interés. Además de la matriz extracelular, constituyen otra clase de modificadores de la respuesta biológica.

La importancia primordial, y en ocasiones crítica, de los factores que son polipéptidos del crecimiento que inducen la estimulación del crecimiento y conservación de la viabilidad en una amplia variedad de células, se acepta, por lo general, como un principio en la Biología experimental. Su estructura y función se asemejan a la de las hormonas.

En los últimos años se logró un progreso importante en la definición y caracterización de los factores polipéptidos del crecimiento en cuanto a identificación y aislamiento de gran número de ellos, en cuanto al análisis estructural del RNA, así como en relación a los efectos genéticos y caracterización receptora de gran parte de los factores polipéptidos del crecimiento; de igual manera en cuanto a su estructura y función.

Por eso se considera que los factores polipéptidos del crecimiento representan una amplia familia de factores reguladores, con muchos subgrupos que se identifican por semejanzas estructurales, los cuales sugieren predecesores comunes, y que dichos factores polipéptidos del crecimiento son sintetizados como parte de largos precursores que quizá son liberados por proteólisis limitada del prefactor.

El crecimiento es un proceso fundamental, característica única de los organismos vivos, aunque casi siempre se relaciona con las primeras etapas del desarrollo; por lo regular conserva el rasgo general de muchos tejidos durante toda la vida del individuo. Esto es evidente cuando se considera la cicatrización de una herida, todas las capacidades regenerativas y la restitución programada de muchas clases de células.

A pesar de que algunos de estos procesos en tejidos normales, a diferencia de un tejido en cicatrización, son actividades de conservación, pues no presentan incremento neto en la masa ni en el tamaño del tejido, el crecimiento se acompaña normalmente por cambios en las células o en los tejidos que dan por resultado un aumento en el tamaño (hipertrofia) o en el número celular (hiperplasia).

La respuesta hipertrófica resulta en una mayor producción de matriz extracelular semejante al hueso y al tejido conectivo así como incremento en el volumen celular lo cual se explica por el crecimiento axonal y la formación de sinapsis de las neuronas en desarrollo. Por el contrario, la hiperplasia proporciona los medios para la producción y conservación de tejidos diferenciados a partir de células pluripotenciales, además de que permite la proliferación de células que se requieren para la formación de tejidos duros.

Muchos factores intervienen en la estimulación y control de los procesos de crecimiento; entre los más importantes se encuentran: hormonas, elementos nerviosos, contactos proximales por células heterólogas y homólogas e interacción con la materia de la matriz extracelular. Cada uno de ellos puede señalar la célula blanco a través de la formación de un complejo de factores en la parte externa de la membrana citoplásmica.

Parece que no existe un mecanismo único que pueda explicar todas las sustancias que estimulan el crecimiento, por lo que cada factor se estudia por separado.

Recientemente se ha demostrado que algunos factores polipéptidos del crecimiento participan en la respuesta quimiotáctica de las células a las que están destinadas, además de su intervención en la promoción del crecimiento.

El comportamiento quimiotáctico es una propiedad de cierto tipo de células que participan en muchos procesos biológicos, como el desarrollo de órganos, restitución de lesiones, excrecencia de axones, propagación de tumores o inflamación. Factores que regulan la quimiotaxis celular intervienen en la diferenciación y crecimiento celular.

Las proteínas de la matriz extracelular, la laminina y la fibronectina estimulan la movilidad de células de diversos tipos en mamíferos, abarcando células nerviosas, polimorfonucleares, fibroblastos, células epiteliales, células de Schwann y diversas células de origen neoplásico.

El factor de crecimiento de las células endoteliales es un vigoroso quimioatrayente de las células endoteliales humanas, en tanto que el factor de crecimiento derivado de plaquetas es un quimioatrayente de fibroblastos y células de músculo liso. El factor de crecimiento nervioso y la laminina intervienen en la migración y proliferación de axones; por tanto, los factores polipéptidos del crecimiento y los componentes aislados de la matriz extracelular juegan un papel cada vez más importante en nuestra comprensión de la definición de tejido.

La unión natural del tejido conectivo del periodonto se distingue por ser un complejo compuesto por: fibroblastos (de varias clases, incluyendo los gingivales y las células del ligamento periodontal), células epiteliales (del epitelio gingival), células endoteliales vasculares, prolongaciones de células nerviosas, cemento (cementoblastos con matriz extracelular asociada), hueso alveolar (varias clases de células óseas) y por matriz extracelular extensa (colágena, glucoproteínas y proteoglucanos).

6.3 Fenitoína y factores de crecimiento

La administración de fenitoína tiene un efecto pronunciado localizado sobre los niveles de los factores de crecimiento, por tanto el factor de crecimiento de transformación β (TGF- β) como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) están estrechamente asociados con la manifestación clínica del agrandamiento gingival inducido por fenitoína.

El factor de crecimiento de transformación β (TGF- β) conocido por estimular una producción selectiva de los componentes de la matriz extracelular, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) han sido involucrados en la patogénesis de varias enfermedades fibróticas citado por Saito y Mori en 1996 y Kuru y Yilmaz en el 2004.^{25,34.}

Una elevada expresión del TGF- β ha sido reportado en la lámina propia del tejido gingival hiperplásico inducido por fenitoína (PHT).

También se mostró que la fenitoína es un regulador de la cadena del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) un mayor mitógeno y quimioatrayente para los fibroblastos, mientras hay un incremento de secreción del factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) ha sido asociado con un incremento en la proliferación de fibroblastos gingivales en pacientes que reciben fenitoína.²⁵

Toshiaki Sasaki y Eikichi Maita, practicaron la medición de niveles séricos en humanos, del factor básico de crecimiento de fibroblastos y de fenitoína. Para ello utilizaron una técnica de líquido-cromatografía de alto rendimiento, y observaron que no existe una correlación entre los niveles séricos de fenitoína y el crecimiento gingival, pero sí una directa correlación entre los niveles séricos de factor básico de crecimiento de fibroblastos y el sobrecrecimiento gingival. Sugiriendo así un realce en los niveles séricos del factor básico de crecimiento de fibroblastos implicados en la patogénesis del crecimiento gingival inducido por fenitoína.³³

Un estudio realizado por L. Kuru, demostró que el TGF- β 1, PDGF-BB y bFGF tuvieron una alta localización efectiva en las muestras de fluido del surco gingival en sitios con y sin hiperplasia gingival, aunque la razón precisa para este sitio específico y la respuesta, aún no es conocida debido a una presencia de dos poblaciones de fibroblastos derivados de la encía libre e insertada, los cuales tienen diferentes niveles de fenitoína inductora de la síntesis de glucosaminoglucanos *in vitro*.

El TGF- β 1 se encuentra en altas concentraciones en las plaquetas y es también producido por los macrófagos y los neutrófilos.

Recientemente los niveles del fluido del surco gingival de estos factores de crecimiento se reportó que aumentan transitoriamente durante la primera fase de cicatrización de la herida después de la cirugía periodontal, ya que intervienen durante el proceso de regeneración de los tejidos periodontales.

El PDGF es un factor de crecimiento dimérico que comprende cadenas polipéptidos A y B, es producido por plaquetas, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Se cree que es el que dirige el agrandamiento del tejido conectivo relacionado con un incremento en la actividad de los fibroblastos.

El bFGF, se encuentra en casi todos los tejidos, incluyendo el cerebro, la retina, el riñón, la placenta, la encía y el hueso. ²⁵

Toshiaki Sasaki realizó un estudio para medir las concentraciones séricas del factor básico de crecimiento de fibroblastos en 36 pacientes que tomaban fenitoína donde el índice sérico del bFGF fue de 94.4% por lo que hubo una significativa correlación entre el grado de sobrecrecimiento gingival y el nivel sérico del bFGF. Sin embargo no se correlacionaron los altos niveles séricos de bFGF detectados en grupos de pacientes con edades entre 10 y 30 años, con la dosis diaria de fenitoína, la dosis total de fenitoína y la duración del tratamiento. ³³

Saito K. encontró que el heparán sulfato proteoglucano (HSPG) el cual está compuesto de heparán sulfato glucosaminoglucano (HSGAG) juega un papel importante en la patogénesis del crecimiento de tejidos por la estrecha función del bFGF.

Los resultados sugieren que la proliferación de fibroblastos en la hiperplasia gingival puede ser atribuido por el incremento de secreción de bFGF el cual se encarga de la proliferación de células endoteliales y células vasculares de músculo liso, migración de células endoteliales y formación tubular *in vitro*, sin embargo, puede carecer de relevancia para la acantosis. El incremento de la expresión de TGF β demostró en un estudio *in vivo* que puede estar implicado en el incremento de la neovascularización en la hiperplasia gingival además que aumenta la producción de los componentes de la matriz extracelular tal como la colágena, fibronectina, proteoglicanos y tejidos inhibidores de metaloproteinasas.

En cuanto a la significativa inmunoreacción para HSGAG fue demostrado con tinciones de algunas células propias de fibroblastos y capilares de una encía hiperplásica comparado con los controles, por lo que se concluye que la síntesis elevada de TGF β , bFGF sus receptores y HSGAG pudieran estar relacionados con la patogénesis de la hiperplasia gingival inducida por fármacos anticonvulsivantes como la fenitoína y los agentes bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina, diltiazem, verapamil, nitrendipina, felodipina, oxidipina e inmunosupresores como la ciclosporina A.

Los estudios, a la fecha, se han enfocado en el fármaco fenitoína en interacción con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el PDGF.

Los efectos de la fenitoína sobre el metabolismo de receptores de EGF fueron investigados en cultivos de fibroblastos gingivales donde se vió que la fenitoína puede causar un incremento en el número de células de la superficie de los receptores EGF el cual puede causar alteración de la homeostasis del

tejido conectivo gingival. Este efecto puede ser mediado por la acción del fármaco para la acumulación de Ca^{2+} intracelular.

Se ha visto que el $\text{TGF}\beta$ está implicado en enfermedades fibróticas tales como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática y las enfermedades colágenas como la esclerosis sistémica progresiva y la artritis reumatoide; en la glomerulonefritis en la cual muestra una acumulación de la matriz extracelular dentro del glomérulo dañado y otros padecimientos.

Además el bFGF se ha asociado con la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide y la fibrosis renal túbulointersticial y tiene relevancia para la tiroides hiperplásica y la hiperplasia endometrial.

Las observaciones clínicas de fármacos inductores de hiperplasia gingival son algo controversiales debido a las opiniones diferentes sobre la relación entre el estado y la higiene oral o la extensión de la inflamación gingival y la severidad del fármaco inductor de la hiperplasia gingival.

Aunque la dosificación y los niveles séricos de los fármacos son determinantes clínicos de esta enfermedad.^{33,34,35.}

6.4 Microflora subgingival y fenitoína

Takada Kazuki y colaboradores realizaron una investigación cuyo objeto fue analizar la flora microbiana y las condiciones gingivales en un grupo de 38 pacientes epilépticos con hiperplasia gingival inducida por fenitoína por lo que se colectaron muestras de placa subgingival y se realizaron los experimentos microbiológicos pertinentes.

Observaron que los géneros predominantes en los cultivos bacterianos fueron el *streptococo oral* y el *actinomyces* con un rango del 42.1% los cuales tienen efectos citotóxicos en los fibroblastos gingivales, además se descubrieron altos niveles de bacterias gram negativas anaerobios obligados en un 10.3%. *Porfiromonas gingivalis*, *Porfiromonas endodontalis* y la *Prevotella intermedia* fueron solo detectados en valores pequeños por lo que estas bacterias pueden habitar en el ambiente de la hiperplasia gingival.²⁸

6.5 La placa dental como factor de alto riesgo para el crecimiento gingival inducido por fenitoína

Gran parte de las bacterias de la cavidad bucal se eliminan y sólo una fracción pequeña puede adherirse y persistir, este retiro o limpieza, se lleva a cabo mediante el enjuague mecánico debido a movimientos fisiológicos (como la masticación, deglución y fonación) y se facilita por la fijación de componentes en la saliva a adhesinas que hay sobre las bacterias.

Estas interacciones determinan la aglutinación y la deglución de las bacterias (agregación mediada por la saliva), lo cual evita su adhesión a las superficies bucales.

La placa dental es esencial para el desarrollo de la enfermedad periodontal. La placa dental microbiana se clasifica como supragingival o subgingival de acuerdo con su localización; la primera se refiere a aquellas agregaciones microbianas que se encuentran en las superficies dentales. Sin embargo, es posible que se extiendan en el fondo del surco gingival donde están en contacto inmediato con la encía marginal.

La placa subgingival es aquella agregación bacteriana que se encuentra por completo dentro del surco gingival o bolsas periodontales, en estas últimas, se localizan bacterias ordenadas en capas o zonas con placa, unidas o adheridas a la superficie dental y otras en la interfase del tejido, algunas más se adhieren al revestimiento epitelial de la bolsa. Así que resisten la remoción con el flujo de líquido gingival.

La formación de placa dental se divide en dos etapas; la primera incluye la adherencia de bacterias al diente, y la segunda, la maduración de la placa, incluye multiplicación o crecimiento de bacterias adherentes y sucesión microbiana posterior.

Después del contacto inicial casual, la adhesión bacteriana a las cutículas del esmalte se presenta por dos mecanismos diferentes pero complementarios; uno de ellos abarca las fuerzas no específicas (como la iónica, la hidrofóbica, los puentes de hidrógeno y las fuerzas de Van Der Waals) entre la superficie microbiana y la cutícula.⁸



12

Para determinar los factores de riesgo, la prevalencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por la fenitoína, se realizó un estudio en Sud África por Majola donde se evaluó una población de 134 pacientes adultos epilépticos bajo tratamiento de fenitoína a los cuales se les realizaron cuestionarios para coleccionar datos demográficos de factores de riesgo de los pacientes, entre ellos sus hábitos por ejemplo si fumaban o bebían alcohol y si tenían practicas de higiene dental. Posteriormente se elaboró la historia médica de cada uno de los pacientes.

También fueron evaluados, el crecimiento gingival, la placa dental y el sangrado gingival para determinar la salud gingival. Estas muestras fueron obtenidas de las superficies vestibular, labial y palatino, lingual de los órganos dentarios (16,21,24,36,41 y 44). En caso de que al paciente le faltara algún diente se examinaría el órgano dental adyacente.

El sangrado periodontal fue evaluado por medio de la introducción de una sonda periodontal dentro del surco gingival hasta que por sí misma su base fue alcanzada y movida a lo largo de la pared del tejido gingival con ligera presión en torno al diente para registrar el sangrado dentro de una escala de 0 a 3: (0) sin sangrado, (1) sin sangrado al sondeo, (2) sangrado hasta mover suavemente la sonda, (3) tendencia a sangrar espontáneamente.

El agrandamiento gingival fue medido por el grado de desviación de la papila interdental normal al igual que el aspecto y color del contorno gingival también registrado en una escala de 0 a 3: (0) no se observó agrandamiento, (1) alargamiento restringido al margen gingival sin alteración en el aspecto de la papila interdental, (2) alargamiento envolviendo al margen gingival y alteración en el aspecto de la papila interdental invadiendo la corona del órgano dentario,

(3) agrandamiento del margen gingival, aspecto de la papila muy alterada e invasión de la corona anatómica del órgano dentario.

Se continuó con la toma de muestras de sangre (10 ml) para determinar las concentraciones de ácido fólico y fenitoína séricas a todos los pacientes.

Los resultados mostraron que 55 pacientes fumaban, 22 pacientes tomaban alcohol, el 77% de los pacientes afirmaron haberse cepillado regularmente y se observó que la placa dental fue el factor de riesgo dominante, la edad de los pacientes, el cigarro y los altos niveles séricos de fenitoína se asociaron también a la hiperplasia gingival. El ácido fólico, el sangrado gingival y la administración de otros fármacos antiepilépticos no tuvieron relación con el crecimiento gingival.²⁹

Thomason J.M. examinó la incidencia del crecimiento gingival en una población de 23 pacientes epilépticos atendidos en la práctica médica general para el tratamiento de su epilepsia y se comparan los cambios gingivales con un grupo de 23 sujetos sanos.

Se determinó que el índice de placa, el índice gingival y el crecimiento gingival no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos. Pero si hubo una correlación entre el índice de placa y la hiperplasia presentada en los pacientes tratados con fenitoína.³⁸

En Texas se reportó un cambio dimensional de la hiperplasia gingival inducida por fenitoína como respuesta a la interrupción del fármaco en niños. Este estudio tuvo una duración de 18 meses y se basó en la observación clínica de la hiperplasia gingival.

Para esto se obtuvo la medición proveniente de los modelos de estudio de 10 pacientes infantiles epilépticos entre los 3 y 16 años de edad antes de que la fenitoína fuera suspendida y 18 meses después.

Se observó que ocho meses después de haber retirado el fármaco, todos los pacientes mostraron una disminución en el crecimiento gingival, aunque 9 pacientes tuvieron una reactivación de la hiperplasia debido a que nunca se pudieron disminuir los niveles de placa dental después de la terapia con fenitoína.³²

En Estocolmo, se evaluó la condición periodontal y la presencia de caries, para lo que fueron examinados niños epilépticos con una edad promedio de 13.2 años, todos bajo tratamiento de fenitoína por lo que se reportó una baja prevalencia de caries en niños con medicación de fenitoína por un largo periodo, pero en reportes anteriores se ha dicho que los pacientes con tratamiento de fenitoína mostraron una disminución del flujo salival, por lo que está en desacuerdo este autor.⁷⁸ Modéer y colaboradores mostraron que la secreción salival en niños con tratamiento de fenitoína era normal (1.2 ml/min), además estos pacientes presentan una alta frecuencia de sangrado gingival con incremento en la profundidad al sondeo.

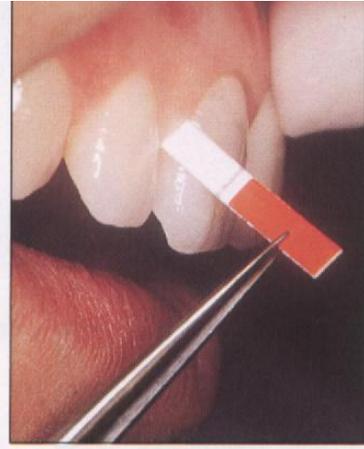
Hubo un registro de los valores promedios del grosor de la encía marginal en las dimensiones bucolinguales que fueron de 1.42 mm en la región de los incisivos maxilares y el valor correspondiente para la región de los incisivos mandibulares fue de 1.45 mm.^{37,71.}

6.6 Fenitoína y el fluido gingival crevicular

El fluido gingival crevicular es un trasudado seroso alterado que se encuentra en el surco gingival; su flujo y composición sirven como medida o barómetro de la intensidad de inflamación gingival. Cuando la inflamación es leve, el líquido contiene todas las proteínas del plasma, así como elementos celulares como los polimorfonucleares; además se encuentran en la saliva ciertas enzimas proteolíticas que se originan de los contenidos lisosomales de estas células.

Cuando la inflamación es grave, la composición del líquido surcal se caracteriza por la aparición de productos bacterianos por ejemplo las endotoxinas, productos de degradación del sistema inmunitario del huésped como la conversión de C3 a C3c y C3d, mediadores de inflamación como leucotrienos y productos secundarios de la rotura del tejido conectivo como el condroitin sulfato. Clínicamente, la vigilancia del flujo del líquido del surco gingival y la calidad de sus componentes es útil en el diagnóstico para evaluar: 1) la gravedad de inflamación gingival; 2) la eficacia de higiene bucal; 3) la respuesta de tejidos al tratamiento periodontal y 4) la eficacia de fármacos como los antibióticos auxiliares en el tratamiento periodontal. ⁸

OBTENCIÓN DEL LÍQUIDO DEL SURCO GINGIVAL



10

Mc Laughlin W. S. determinó que la fenitoína pudiera detectarse en el fluido gingival crevicular y relacionar esta concentración con el nivel en plasma y el grado de crecimiento gingival. 23 pacientes epilépticos tratados con fenitoína, por más de 6 meses examinados clínicamente para hallar signos de enfermedad periodontal y crecimiento gingival, de los cuales 12 pacientes mostraron un significativo crecimiento y altos niveles de placa dental e inflamación gingival. Las concentraciones de fenitoína fueron determinadas por medio de cromatografía líquida y fueron detectados en el fluido gingival crevicular. La inflamación incrementó los volúmenes del fluido gingival, pero no fue una determinante de la concentración de fenitoína.

Este estudio concluyó que la presencia de la placa dentobacteriana es la causa de los cambios gingivales y tiene como consecuencia los cambios en el contorno de la encía, lo cual puede impedir la remoción mecánica de la placa, por lo tanto contribuye para altos índices de placa observado en pacientes que presentan hiperplasia gingival.³⁶

6.7 Fenitoína y saliva

La saliva se define como el líquido secretado por las glándulas salivales y con ella se inicia la digestión de la comida. La saliva también contiene bacterias y sus productos, tales como los ácidos orgánicos, las enzimas, células epiteliales, restos de comida y los componentes del líquido del surco gingival.

La secreción de saliva o flujo salival está influida principalmente por los reflejos gestatorios y masticatorios; además, recibe el efecto de factores secundarios como el grado de hidratación corporal, posición del cuerpo, ritmos circadianos, factores físicos y emocionales, algunas enfermedades, factores hormonales y fármacos. El promedio normal de flujo salival sin estimulación varía de 0.3 a 0.5 ml por minuto; la saliva sin estimulación o de descanso constituye de 10 a 20% de la producción diaria.

Cuando se estimula el flujo antes y durante la comida, su proporción puede aumentar a más de 1 a 3 ml por minuto, lo que permite una producción de 1 a 1.5 L por día.

Cada glándula salival produce una secreción característica y compleja que contiene agua, electrolitos, proteínas, glucoproteínas y lípidos, cada uno de los cuales difiere significativamente del plasma.

Los componentes inmunitarios de la saliva (IgA secretoria) aportan una barrera protectora inicial contra la invasión de sustancias y patógenos extraños en la cavidad bucal (Mendel, 1987).

Las mucinas son glucoproteínas de peso molecular alto constituidas por más de 40% de carbohidratos. El péptido principal de las mucinas contiene un gran número de cadenas laterales de carbohidratos, que varían de tamaño, composición y peso. ⁸

Las fosfoproteínas ricas en prolina pueden fijar calcio, tienen gran afinidad por la hidroxiapatita y forman parte de la cutícula adquirida del esmalte. Las fosfoproteínas ácidas ricas en prolina pueden evitar la precipitación de las sales de fosfato de calcio y así proteger la superficie dental de la desmineralización y formación de cálculos. Se halló una correlación negativa entre la concentración de fosfoproteínas ácidas ricas en prolina en la saliva y la placa dental, lo cual indica que las bacterias de la placa pueden influir en la vida media de estas moléculas *in vivo*. Las glucoproteínas ricas en prolina aportan propiedades lubricantes a la superficie dental, sobre todo cuando se combinan con la albúmina serosa, constituyente principal del líquido del surco gingival.

Las fosfoproteínas ricas en prolina y las glucoproteínas tienen una función en la modulación de la flora bucal; la base peptídica de estas moléculas media la adhesión del *Actinomyces viscosus* a la superficie del esmalte y la proporción de carbohidratos de las glucoproteínas funcionan para mediar la adhesión impidiendo la eliminación de los *estreptococos* o de ambas acciones. Las histatinas constituyen una familia de péptidos básicos pequeños, caracterizados por su gran contenido de histidina.

Las histatinas pueden impedir el desarrollo de *Candida albicans*, de un estado vegetativo no infeccioso a una modalidad germinativa infecciosa. Por último estos péptidos básicos ayudan a mantener un pH relativamente neutro en la cavidad bucal.

La estaterina es un fosfopéptido rico en tirosina que contiene 43 aminoácidos residuales, esta molécula fija calcio, tiene gran afinidad para la hidroxiapatita y desempeña una función en la desmineralización al obstaculizar la precipitación de sales de fosfato de calcio.

Las cistatinas son moléculas que constituyen un grupo diverso de inhibidores tiolproteasa que se encuentran en varios tejidos y líquidos corporales, entre ellos la saliva. Están presentes por lo menos siete cistatinas en la saliva del ser humano; difieren ligeramente en peso molecular (14 a 15 kilodaltons), carga y grado de fosforilación.

Su habilidad para combinarse con mucinas sirve para llevar las cistatinas a diversas superficies bucales donde pueden desempeñar una función en los procesos de remineralización/desmineralización y evitar el crecimiento y actividad de la tiol-proteasa de los patógenos bucales.

La alfa-amilasa es la enzima más abundante de la saliva; se divide en grupos glucosilados o no glucosilados. Cada grupo contiene varias isoenzimas que difieren en la base por sus propiedades de carga.

Durante mucho tiempo se pensó que la función principal de esta metaloenzima que requiere calcio era la preparación de almidones para la digestión mediante la hidrolización de enlaces alfa 1, 4 en polisacáridos que contienen glucosa para productos finales de glucosa y maltosa. Recientemente se han descrito funciones adicionales para esta molécula. Su habilidad de obstaculizar el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae*, su presencia en la cutícula adquirida del esmalte y su capacidad de fijar el *Streptococcus sanguis* indican una función en la colonización microbiana bucal.

El sistema de peroxidasa salivales consta de la enzima peroxidasa, el ion tiocianato (SCN^-) y peróxido de hidrógeno. La enzima cataliza la oxidación del SCN^- por H_2O_2 , lo cual genera formas reactivas oxidadas de tiocianato como el OSCN^- . Estos productos causan intoxicación directa en gran variedad de microorganismos que incluyen al *Streptococcus mutans*. La peroxidasa salival también neutraliza los efectos nocivos del peróxido de hidrógeno que produce un gran número de microorganismos bucales; es eficaz para reducir la producción de ácidos mediante la placa dental estimulada por la glucosa, y suprime la glucosa que toma el *S. mutans*.

Las anhidrasas carbónicas son metaloenzimas de zinc que constituyen una familia de por lo menos seis isoenzimas diferentes que producen la hidratación reversible del bióxido de carbono. Probablemente tienen una función en la formación del bicarbonato y así contribuyen a la capacidad amortiguadora de la saliva.

La lisozima (muramidasa) es una proteína que mata las bacterias insensibles a su actividad muramidasa, al activar las enzimas bacterianas endógenas. La combinación de lisozimas con mucinas aporta un mecanismo por el que la enzima lleva a cabo su función en diversas fases.

La IgA secretoria es la inmunoglobulina predominante en todas las secreciones mucosas, entre ellas la saliva. Está compuesta de un dímero IgA; un componente secretorio y una cadena J. La cadena J conecta dos moléculas de IgA en un dímero, mientras el componente secretorio estabiliza la molécula y disminuye su susceptibilidad de ser atacada por ácidos o proteasas en la cavidad bucal.

En general las inmunoglobulinas secretorias participan en la regulación local de los antígenos del entorno al aportar una primera línea de defensa vía recursos inmunológicos en la cavidad bucal. La capacidad de la IgA para fijar antígenos es un proceso benéfico, ya que la agregación local de microorganismos bucales evita su adhesión a las superficies de tejido duro y blando y así impide la invasión microbiana infrasuperficial a los tejidos más profundos del huésped. La presencia de anticuerpo local también funciona en la neutralización viral, atenuación de crecimiento viral y replicación en las superficies bucales así como neutralización y eliminación de toxinas y antígenos del alimento.

La calicreína es una glucoproteína que consta de una cadena única de polipéptidos; es una proteasa serina que puede separar péptidos C y N terminales a partir de proteínas y cistatinas ricas en prolina, respectivamente.

La fibronectina es una glucoproteína de peso molecular alto que se encuentra en superficies celulares, membranas basales, matrices extracelulares y tejido conjuntivo, así como en gran variedad de líquidos corporales que incluyen el suero y la saliva. La fibronectina se identifica a lo largo de la interfase entre el diente y el tejido conjuntivo gingival así como a lo largo de la interfase de la unión epitelio-cemento; en las superficies celulares epiteliales impide la adhesión de patógenos posibles como *Pseudomonas aeruginosa*.

Además, la combinación de la fibronectina de la superficie celular con las moléculas salivales como la alfa amilasa que puede evitar la colonización epitelial de bacterias gram negativas tales como *Escherichia coli*.⁸

En los años de 1998 y 2000 se hicieron dos estudios donde varias proteínas salivales fueron ensayadas en saliva de 55 pacientes epilépticos subdivididos en 4 grupos quienes usaron diferentes fármacos antiepilépticos como fenitoína, valproato y carbamazepina los cuales fueron comparados con los niveles de sujetos saludables. Se observó por medio de centrifugación de las muestras que en todos los grupos de pacientes se incrementó al doble la actividad de la amilasa, en el grupo de pacientes que tomaron solo fenitoína las concentraciones de IgA salival fueron drásticamente reducidas, los niveles de cistatin C fueron similares en todos los grupos, las concentraciones de cistatin S estaban disminuidas en el grupo de pacientes que tomaron valproato y fenitoína, en el grupo de pacientes que tomaron solo valproato reportaron bajos niveles de albúmina.

Por lo que se concluyó que el uso de fármacos antiepilépticos por largos periodos reduce los niveles de varias proteínas salivales tales como las IgsA y cistatinas, lo cual afecta el sistema de defensa oral, además de que la administración de varios antiepilépticos producen un cambio en las propiedades funcionales de la mucina salival, lo que provoca la agregación del *S. gordonii*.

40,41

Los fármacos antiepilépticos, dentro de sus reacciones adversas pueden generar eritema multiforme y xerostomía.

El eritema multiforme mayor, también llamado síndrome de Stevens Johnson, se caracteriza por ser un cuadro inflamatorio vesiculo-lobuloso autolimitante agudo con lesiones cutáneas peculiares y afecciones en ojos y boca.⁸

LESIÓN DE STEVENS JOHNSON



85

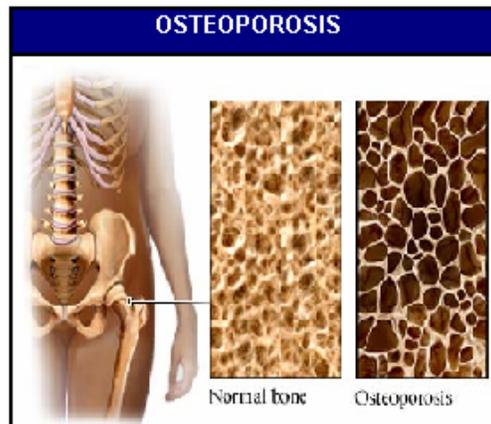
La xerostomía puede diagnosticarse cuando se detecta una disminución del flujo de saliva, inferior a la mitad tanto en reposo como en estímulo. Cuando la xerostomía está acompañada de síntomas como el ardor y dolor bucal dificulta la formación del bolo alimenticio, la masticación y la deglución. Hay disgeusia, dificultad en el uso de prótesis dental y halitosis debido a la ausencia de arrastre de los detritos alimenticios y estos se descomponen en la boca.^{10,54.}

XEROSTOMÍA



86

También tienen una asociación con la disminución de la densidad de hueso y un incremento en el riesgo de sufrir fracturas. Estos fármacos actúan como inductores del citocromo P450, el cual directamente conduce a la inactivación y degradación de la vitamina D. ^{51,69.}



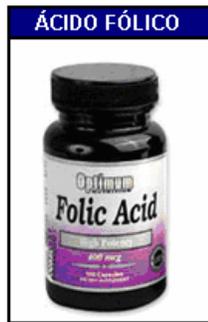
96

6.8 Hiperplasia gingival y ácido fólico

Un estudio aislado realizado por Ronald S. Brown indicó que la administración sistémica de ácido fólico dentro de un rango en niveles séricos normales de 3 a 20 $\mu\text{g/ml}$ en 21 pacientes epilépticos adultos no mostró significativo descenso en los valores de los índices de la hiperplasia gingival inducida por fenitoína. ²⁴

Varios investigadores han demostrado que no hay correlación existente entre la fenitoína sérica, el ácido fólico y el grado de la hiperplasia gingival inducida por fenitoína. ²⁹

Aunque otros autores dicen que el ácido fólico en altas dosis ofrece una mínima protección contra la aparición de la hiperplasia gingival. ^{28,69,83,84.}



95

Estas investigaciones se han llevado a cabo para tratar de disminuir el problema de la hiperplasia gingival. Por tal motivo Soory M. y Tilakaratne A. realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar el metabolismo del andrógeno en los fibroblastos gingivales en respuesta a fenitoína, estradiol y el antiestrógeno tamoxifen a fin de establecer el posible papel de las hormonas en la etiopatogénesis de la fenitoína inductora de la hiperplasia gingival.

La fenitoína sola y en combinación con la interleucina 1 β (IL-1 β) regula la producción de IL-6 e IL-8 en los fibroblastos gingivales humanos. La interacción de las citocinas y la fenitoína contribuyen a la hiperplasia gingival. Se ha demostrado que el metabolismo del andrógeno puede ser estimulado por los factores de crecimiento o por la fenitoína en los fibroblastos gingivales humanos. Los andrógenos tienen efectos anabólicos en el hueso y favorecen recambios en el tejido conectivo. Los receptores para andrógenos han sido detectados en una alta proporción en los tejidos periodontales y gingivales, incluyendo fibroblastos.

Los estrógenos estimulan la formación de colágena por aumento de prolina dando como resultado la síntesis de fibroblastos los cuales incrementan la expresión de la fosfatasa alcalina en células de osteosarcoma el cual es nulificado por el tamoxifen.

Para este estudio necesitaron de 3 hombres y 3 mujeres saludables libres de medicación y sin antecedentes de fumar, los cuales completaron su tratamiento de primera fase periodontal. Durante la cirugía para eliminar las bolsas periodontales de 6 a 8 mm de profundidad se obtuvieron las 6 muestras de tejidos gingivales crónicamente inflamados los cuales fueron establecidos en medios de cultivo de L-glutamina, solución antibiótica y bicarbonato de sodio con los cuales se desarrollaron incubaciones independientes con testosterona (14C-T) y 4-androstediona (14C-4-A) con concentraciones optimas de fenitoína, estradiol y tamoxifén solo y en combinación por 24 horas.

Los sustratos fueron promediados por dioles, 5 α -dihidrotestosterona y 4-androstediona, las tendencias fueron que la fenitoína y el estradiol estuvieron significativamente elevados mientras que el tamoxifen inhibió los efectos estimulantes del estradiol y fenitoína sola y en combinación, por lo que se concluyó que la actividad de la hormona mediadora específica en respuesta a la fenitoína puede contribuir para la patogénesis de la hiperplasia gingival que puede ser disminuida por el antiestrógeno del tamoxifen en conjunción con la fase inicial del tratamiento periodontal.^{9,27,39.}

CAPÍTULO VII

RELACIÓN DE LA EPILEPSIA Y EL MEDIO ODONTOLÓGICO

7.1 Tratamiento de la hiperplasia

Algunos medicamentos y agentes terapéuticos pueden ocasionar cambios patológicos en los tejidos periodontales, sobre todo en la encía. Estos agentes se clasifican como medicamentos sistémicos con efectos colaterales periodontales.

El tratamiento de agrandamiento gingival a menudo se hace necesario si hay inflamación gingival, caries dental o problemas estéticos. El crecimiento gingival puede ocasionar deformaciones antiestéticas, pero se puede tratar mediante una de las estrategias siguientes o una combinación de las tres:

- 1) Tratamiento periodontal conservador, que incluye profilaxis profesional frecuente y un régimen de higiene por el paciente riguroso y cuidadoso. Esto reduce el componente inflamatorio del crecimiento (enrojecimiento y edema) y la necesidad de resección quirúrgica. La higiene bucal efectiva también reduce o previene la recurrencia de la lesión después de la resección.

- 2) La eliminación quirúrgica del tejido agrandado se hace con escalpelo o electrocirugía. Se trata de un procedimiento de gingivectomía y se lleva a cabo en el consultorio dental con bloqueo local. La cicatrización se logra con problemas y se espera recurrencia en uno o dos años, sobre todo en individuos menores de 25 años de edad si se continúa

el régimen con fenitoína. Si la higiene bucal es inadecuada, recurre con mayor rapidez.

- 3) Reemplazar la fenitoína con un fármaco opcional como la carbamazepina o valproato de sodio en interconsulta con el neurólogo del paciente. Después de este reemplazo puede presentarse regresión del tejido agrandado en 12 meses si la higiene bucal del paciente es buena.⁸

7.2 Gingivectomía

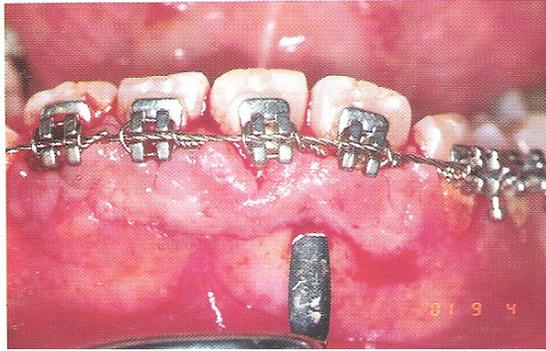
La gingivectomía se lleva a cabo de manera usual para remover la pared entera del tejido blando de la bolsa periodontal por medio de una incisión de bisel interno que deja una superficie cortada expuesta a la cavidad bucal.

La gingivoplastía, se refiere a la resección quirúrgica y remodelado de la superficie externa de la encía, y se remueve muy poco o nada del epitelio del surco o de la bolsa.

Los objetivos específicos de la gingivectomía y la gingivoplastía son los de eliminar las bolsas supraóseas o recontornear la encía fibrótica, redundante y sobrecrecida o ambas.

Las indicaciones para la gingivectomía incluyen el agrandamiento gingival por fenitoína, las pseudobolsas que están coronales a la cresta alveolar, la fibromatosis gingival idiopática, la erupción dental pasiva, alterada o tardía y la necesidad de incrementar la longitud de la corona clínica para aumentar la retención con propósitos protésicos o en alargamiento coronal por estética.⁸

INCISIÓN DEL TEJIDO HIPERPLÁSICO



15

ELIMINACIÓN DEL TEJIDO HIPERPLÁSICO



15

POSTOPERATORIO A LOS 30 DÍAS



15

Roed Petersen afirma que los pacientes con hiperplasia gingival inducida por fenitoína, pueden ser tratados por gingivectomía láser, si ninguna cirugía ósea estaba implicada en estos casos, en particular, cuando se necesiten condiciones protésicas que involucren al cervix o cuello de los dientes. Los pacientes con retraso mental pueden presentar problemas de cuidados especiales postoperatorios a la gingivectomía quirúrgica convencional, y/o retiro involuntario del apósito quirúrgico, sangrados post-operatorios, etc. Por otro lado el empleo potencial de la gingivectomía láser de CO₂ para personas con retraso mental fue evaluado en un estudio prospectivo que comprende a 15 pacientes con hiperplasia gingival inducida por fenitoína en donde no ocurrió sangrado trans o postoperatorio y no requirió aplicación de apósito quirúrgico. La mayoría de los pacientes no necesitaron de analgésicos en el postoperatorio. La cicatrización fue sencilla en el tiempo necesario para sanar en el mismo orden y magnitud de lo necesario después de una gingivectomía quirúrgica ordinaria.⁷⁰

7.3 Manejo del paciente epiléptico previo al tratamiento dental

El odontólogo debe reducir el riesgo de crisis durante la visita dental y en el caso de que se presentara una, se deberá estar bien preparado y consciente de saber que hacer y que no hacer. También es importante saber cómo tratar a un paciente si se produce una crisis epiléptica.⁷²

Las causas de convulsiones de cualquier tipo o duración, en el entorno odontológico son: convulsiones en pacientes epilépticos, hipoglucemia y anoxi/hipoxia secundaria a síncope.¹³

Durante la valoración neurológica de un paciente, se puede observar una enorme gama de alteraciones clínicas que requieren comprobación e interpretación.

Algunos de los factores más importantes que son útiles para definir la naturaleza del trastorno neurológico son:

1. Evolución de la enfermedad. Es especialmente importante valorar la forma de instauración y la evolución de la sintomatología que presenta el paciente. El inicio súbito o paroxístico de un síntoma neurológico, que se instaura en un periodo de tiempo de segundos o minutos sin antecedentes de padecer epilepsia suele indicar una lesión cerebrovascular.
2. Descripciones subjetivas del síntoma. Hay que tomar en cuenta que con frecuencia, el paciente tiene un vocabulario limitado y que interpreta sus síntomas según su propia experiencia. Las descripciones son muy personales y están sujetas al grado de inteligencia y escolaridad del paciente.
3. Complementación de los datos de la historia clínica por alguna persona próxima al paciente. Siempre, es muy útil obtener información adicional a partir de los familiares, amigos y personas cercanas al paciente, con objeto de ampliar la descripción del paciente. Los cuadros de pérdida de conciencia requieren de la obtención de detalles de los sus familiares con objeto de valorar las circunstancias exactas.

4. Antecedentes familiares. Muchos trastornos neurológicos, sobre todo los que aparecen en la niñez o en los primeros años de la vida adulta, tienen carácter familiar o hereditario. Es importante estudiar en la familia del paciente la existencia de enfermedades sistémicas como hipertensión o cardiopatías que pueden afectar al sistema nervioso. Es esencial preguntar sobre la posibilidad de consanguinidad de los padres, y sobre la posible existencia de sintomatología similar en otros miembros de la familia. Estos datos nos pueden indicar una propensión hacia un trastorno neurológico hereditario.
5. Es esencial conocer los antecedentes de uso de fármacos y drogas.

Debe obtenerse un historial de actividad epiléptica reciente (frecuencia, cuándo, dónde y qué sucede). Debe registrarse una descripción de los hechos asociados a la aparición de la crisis (dejar de tomar el medicamento, el consumo de alcohol, la asociación de crisis con el sueño, ciclo menstrual, fiebre, estrés y otros hechos). Hay que anotar cualquier posible síntoma prodrómico.

El examen oral de un paciente epiléptico puede mostrar las consecuencias de los traumatismos que se producen durante las crisis y poner de manifiesto los efectos de los fármacos antiepilépticos. Puede estar indicado determinar los niveles séricos de fármacos antiepilépticos cuando el control de las crisis es deficiente y si está considerado añadir medicación antes de un tratamiento dental.

Tales consideraciones deben de ser perfectamente bien dilucidadas antes de programar a un paciente a una restitución protésica sea cual sea el número de dientes ausentes, dado que según sean los dientes faltantes, así será el tamaño de la o las prótesis que se pondrá el paciente, y de aquí el riesgo de su aspiración o atragantamiento eventual durante un ataque epiléptico, a manera de decidir bien la relación costo-beneficio de portar accesorios protésicos.⁷³

Los pacientes epilépticos con retraso mental plantean difíciles problemas de tratamiento, en particular si no se mantiene una buena higiene oral. En estos casos hay que considerar el valor de la cirugía cuando el sobrecrecimiento gingival interfiere con la función o es un origen de halitosis grave o hemorragia.

Los métodos de bloqueo local del dolor no se asocian a un aumento del riesgo de crisis y no interactúan con los medicamentos antiepilépticos utilizados en general. Se han descrito crisis cuando se administra lidocaína por vía intravenosa para el tratamiento de arritmias cardíacas, pero la cantidad contenida en los agentes bloqueadores locales dentales tiene pocas posibilidades de provocar una crisis, sobre todo si el odontólogo aspira (con el émbolo del cárpule) antes de la inyección. La anestesia general, incluyendo sedación con óxido nitroso, puede inducir crisis, y es preferible el bloqueo local.

Los agentes bloqueadores generales también pueden desencadenar una toxicidad de los fármacos antiepilépticos, y algunos anestésicos, como la cetamina, son conocidos por producir actividad electroencefalográfica de frecuencias rápidas y convulsiones.

Puesto que los trastornos emocionales pueden inducir crisis en algunos pacientes, a menudo, se prescriben medicamentos para controlar la ansiedad en los pacientes epilépticos antes de un tratamiento dental.

El aumento transitorio en la dosis de otros fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, primidona y etosuccimida) para el control profiláctico de las crisis en la consulta dental no es recomendable.

Las coronas, puentes y dentaduras parciales mal sujetadas, así como los dientes con caries importantes y con poco o nulo soporte periodontal, son un riesgo para el paciente epiléptico por el peligro de aspiración durante una crisis. Las dentaduras deben ser fabricadas incluyendo un marcador radiopaco por si debe realizarse un examen radiográfico para descartar una aspiración después de una crisis.

7.4 Manejo emergente del paciente que presenta una crisis durante la consulta dental

La mayoría de las crisis epilépticas son episodios breves y autolimitados que no producen efectos permanentes, en el caso de que los pacientes estén protegidos de las lesiones que pueden producirse durante el periodo de inconsciencia. Los pacientes que sufren crisis frecuentes deben ser cuidadosamente observados durante la consulta dental. Las crisis parciales, que se manifiestan como una alteración del conocimiento, automatismos durante el ataque, y emisión de lenguaje o sonidos inadecuados, suelen durar pocos minutos y dejan al paciente confuso y cansado.

No es necesario intentar sujetarlos en estos casos, lo que en ocasiones podría dar lugar a una violenta respuesta defensiva.

Si se produce una crisis parcial o generalizada en el sillón dental, el paciente debe ser colocado en decúbito supino, la cabeza del paciente en cuanto sea posible debe colocarse hacia un lado para que la saliva y el vómito pueda salir y se reduzca la posibilidad de bronco-aspiración.

Hay que hacer esfuerzos para mantener la vía aérea del paciente permeable mediante el uso de una posición inclinada de la cabeza, es preciso succionar las secreciones de la boca del paciente para evitar las aspiraciones. Ocasionalmente, se observan períodos de apnea durante una crisis.

A veces puede ser útil el oxígeno administrado a través de una mascarilla facial o nasal. Las extremidades de los pacientes deben ser suavemente sujetas, en caso de movimientos incontrolados, para evitar que se lesionen. No se deben colocar objetos duros entre los dientes de un paciente durante una crisis. La colocación inadecuada intraoral de cualquier objeto puede dar lugar a mayores lesiones de las estructuras orales y dentales. El objeto puede romperse y ser aspirado durante la crisis o fracturar los dientes.

PACIENTE DURANTE LA FASE TÓNICA DE UNA CONVULSIÓN GENERALIZADA



99

PACIENTE DURANTE LA FASE CLÓNICA DE UNA CONVULSIÓN GENERALIZADA



99

PROVEER UNA VÍA AÉREA PERMEABLE EN EL PACIENTE



99

LOS APARATOS DE ASPIRACIÓN DEBEN INTRODUCIRSE ENTRE LA SUPERFICIE VESTIBULAR DE LOS DIENTES Y EL CARRILLO.



99

En la fase poscrítica, los pacientes deben ser observados cuidadosamente a fin de comprobar que no se produzcan depresiones respiratorias ni obstrucciones de las vías aéreas. La situación de urgencia no se ha superado hasta que todas las constantes vitales sean normales y el paciente esté vigil y consciente. No hay que permitir que el paciente salga de la consulta dental sin ser acompañado. Se recomienda que el paciente permanezca relajado el resto del día y no lleve a cabo ninguna actividad fatigosa, porque existe el riesgo de nuevas crisis.

Si un paciente sufre más de una crisis sin recuperar el conocimiento, hay que considerar la posibilidad de un *status epilepticus* y hay que remitirlo a un servicio de urgencias. Debe administrarse una solución de glucosa al 50% por vía intravenosa. Si el odontólogo tiene experiencia en administrar diazepam por vía intravenosa, puede administrarse una dosis que no supere los 10 mg durante 2 min., y la dosis debe repetirse en 20-30 min.

Si las convulsiones continúan. Un fármaco antiepiléptico como la fenitoína debe administrarse por vía intravenosa, una vez que el diazepam haya detenido la crisis, pero no se usa como fármaco primario.⁵

7.5 Manejo por el cirujano maxilofacial

La epilepsia es una enfermedad común frecuentemente encontrada en la práctica odontológica en el área de cirugía maxilofacial. En el mundo entero la prevalencia está en un rango de 0.5% al 0.9% en la población general afectando aproximadamente a 50 millones de individuos, la alta incidencia ocurre en los pacientes jóvenes desde 1 año de edad y en pacientes senectos desde los 75 años de edad que han sido prescritos con fármacos antiepilépticos.

El 50% del 65% de estos pacientes se liberan de los ataques. Los cirujanos orales y maxilofaciales tratan a los pacientes con un esquema de tratamiento común, dentoalveolar y quirúrgico, así como también manejan el trauma facial secundario a caídas durante las crisis epilépticas.⁶⁹

Este tipo de traumatismo es muy común en los pacientes que guardan un *status epiléptico* diagnosticado, así lo mencionan Duggal, Toumba, Russell y Paterson, ellos reportaron un caso de reimplantación de dientes permanentes con ligamento periodontal no vital, y usaron una nueva técnica planteada por Andreasen, que ponen en evidencia las nuevas técnicas tanto de sedación como quirúrgicas, no son privativas de pacientes que se digan clínicamente sanos, sino también aplicable a los que tienen una condición de epilépticos, así entonces relacionaron una buena reacción de los pacientes con un buen pronóstico.⁷⁶



14

7.6 Midazolam como anestésico general en tratamientos quirúrgicos, traumatismos orales y maxilofaciales

El trauma maxilofacial es la primera causa de admisión e internación del paciente en el área de urgencias del medio hospitalario, el retardo mental y el estado epiléptico son las primeras causas comunes de ocurrencia de estos casos. El tratamiento de tales heridas en el área dental, se diferencian según la severidad y gravedad del trauma, su dirección y el tiempo que lleve dicha recuperación, así lo mencionan Alpay, Lokman y Doruk, ellos hacen total énfasis en la atención al descubrimiento imagenológico del trauma, su correcta canalización y su pronta intervención clínica a manera de no dejar a progresar y generar mayores problemas al paciente impedido.⁶⁷ B. S. Martin a través del reporte de un caso ha mencionado que la relación existente entre trauma dental secundario y la edad infantil, en combinación con la epilepsia da importancia al tratamiento multidisciplinario.⁷⁴

Craig, Boyle, Fleming y Palmer describieron una técnica de sedación por vía intravenosa a una dosis de entre 5 y 14 mg de midazolam combinado con propofol, se adquiría una técnica ideal y una satisfactoria alternativa a la anestesia general para las cirugías de implantes protésicos dentales y para pacientes ansiosos o cuando los procedimientos operatorios exceden los 60 min. de duración, en estos estudios describen ventajas de las propiedades farmacocinéticas del midazolam y el propofol dada su corta distribución, eliminación y vida media que permite una buena recuperación en un periodo muy corto.⁵⁸

Además Bell y Kelly tuvieron como objetivo medir cualitativamente la amnesia posterior a los procedimientos dentoalveolares hechos bajo bloqueo local y sedación intravenosa, medir también la ansiedad después de la operación, evaluar las actitudes posoperatorias, correlacionar la ansiedad preoperatoria y la calidad de amnesia resultante del procedimiento quirúrgico. Encontraron que este fármaco puede ofrecer buen margen de seguridad en cuanto a las constantes vitales para la respuesta del paciente y ofrecer relativa tranquilidad emocional pre y postoperatoriamente, sobretodo en el paciente joven.^{59,60.}

Dentro de los traumas orales y maxilofaciales que son comunes en los niños, Lloyd, Alredy y Lowry analizaron las ventajas del midazolam intranasal como una alternativa a la anestesia general en el manejo de niños con estos accidentes encontrando en este método de anestesia una ventaja en cuanto a seguridad, costo y ahorro en tiempos de trabajo y pronta recuperación de la conciencia por parte del paciente pediátrico.^{61,62.}

La sedación con midazolam oral a razón de 0.5 mg/kg de peso parece ser una forma aceptable de sedación para los pacientes pediátricos dentales de 10 a 16 años de edad ya que provee una alternativa segura al óxido nitroso como forma de sedación y anestesia general, así lo vieron Wilson, Welbury y Girdler para realizar una extracción ortodóntica de un diente permanente en el paciente pediátrico.^{63,64,65.}

Jöhren, Jackowski, Sartori, Thom y Gängler dentro de la práctica de la cirugía maxilofacial, lo han utilizado en el manejo psicológico previo a la intervención del paciente, disminuyendo su ansiedad y fobia al tratamiento operatorio, mejorando su reacción al miedo⁷⁷

La sedación intravenosa con polifármacos es eficaz dentro de los procedimientos preoperatorios en la cirugía oral y está basado en la disponibilidad de usar los barbituratos y benzodiazepinas, estas últimas en su carácter como prototipos que han tomado ventaja sobre las otras dos viendo una mejor aceptación en mujeres que en hombres respetando los rangos de frecuencia cardiaca, respiratoria y de respuesta a la ansiedad, así lo afirmaron Moore, Richard, Zinder y Douglass de Pittsburg.⁶⁶

TRAUMATISMO MAXILOFACIAL



14

CONCLUSIONES

1. La epilepsia es un padecimiento crónico, frecuente que afecta a hombres y mujeres en todas las etapas de la vida.
2. También es frecuente que estos pacientes asistan a la consulta del Cirujano Dentista.
3. Es muy interesante observar, a través de los distintos nombres que ha recibido ésta enfermedad, la epilepsia, para darnos cuenta hasta que punto la razón, el pensamiento mágico, y la ignorancia influyen en la vida de los enfermos. En muchos casos para coartar su libertad y libre desarrollo en otras para proveerles ayuda y cuidados especiales.
4. Los enfermos epilépticos, tácita o explícitamente desean una pronta cura, pero el padecimiento es crónico y solo controlable. Esto deben entenderlo muy claramente el paciente y familiares.
5. El paciente epiléptico controlado no solo puede hacer una vida normal (¡Debe de hacer una vida normal!) con muy escasas limitaciones.
6. Es obligación del médico explicar y educar a cada paciente para que, éste, aprenda a convivir con su enfermedad y con su tratamiento.
7. La higiene bucal del enfermo epiléptico es fundamental para evitar las complicaciones locales y generales.
8. El tratamiento de la hiperplasia gingival, que algunos enfermos requieren, queda a cargo del Cirujano Dentista bien informado y entrenado.
9. El Cirujano Dentista debe saber cuando está ante una situación emergente que requiere asistencia hospitalaria de estos enfermos.
10. La atención y cuidado de estos enfermos requiere del conocimiento claro y suficiente del equipo de salud que ha de ver en el paciente a una persona que requiere tratamiento y cuidado integral.

11. Los fármacos son todos magníficos auxiliares en la atención de los enfermos. Pero, todos ellos tienen a un lado de su efecto terapéutico, otros efectos secundarios no deseados y también efectos tóxicos que el médico debe conocer y tomar en cuenta en el tratamiento, control y vigilancia de estos enfermos.
12. Caso especial, en éste trabajo son los hallazgos y repercusiones de la difenilhidantoína en los tejidos de la boca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tortora, Gerard J. *Principios de anatomía y fisiología*. 7^a. ed. Madrid: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1996. Pp.347-370.
2. Guyton A. C. *Tratado de fisiología médica*. 7^a. ed. Cd. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1989. Pp. 350 - 351.
3. Feria Velasco A. Martínez de Muñóz D. *Epilepsia, un enfoque multidisciplinario*. 2^a. ed. México D. F.: Editorial Trillas, 1995. Pp. 19-26, 30-46, 141-142.
4. Aguilar Salinas C. *Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias*. 3^a. ed. Cd. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1997. Pp. 408.
5. Rose Louis F., Donald Kaye M.D. *Medicina interna en odontología tomo II*. 2^a. ed. Barcelona España: Salvat Editores, 1992. Pp.856, 942-944.
6. Harrison, *Principios de medicina interna vol. II*. 13^a. ed. Madrid: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1994. Pp. 2558-2563, 2569.
7. Medina Malo C. *Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales*. Bogotá – Buenos Aires, Caracas – Madrid – México – Sao Paulo: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 277 - 283, 291 - 330.
8. Genco Robert J. *Periodoncia*. Cd. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1993. Pp. 47 - 52, 121 - 138, 242 - 250, 283 - 287.
9. Rodríguez Carranza R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 3^a. ed. Cd. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 2001. Pp. 880-881.
10. Glenwright S. *Self - assessment Picture tests in dentistry Periodontology*. England: M Wolfe, 1994. Pp. 60,134.
11. Bagán Sebastián J. *Medicina Oral*. Barcelona: Editorial Masson, 1995. Pp. 350.

12. Kinoshita Shiro. *Atlas a color de periodoncia*. Barcelona: Publicaciones Médicas Espaxs, Pp. 29,51.
13. Standley F. *Urgencias médicas en la consulta de odontología*: 4ª ed. Madrid: Editorial Mosby – Doyma libros 1994, Pp. 283.
14. Kimura Fujikami T. *Atlas de cirugía ortognática maxilofacial pediátrica*: Cd. México: Editorial Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana 1995, P.p 227, 232.
15. Romanelli H. *Fundamentos de cirugía periodontal*, Madrid: Ed. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica. 2004, Pp.154,155.
16. William O., *Principios de química farmacéutica*, España: Ed Reverté. 1988, P.p. 245 -250.
17. Godínez Neri, Octavio. *Apuntes personales no publicados*, México 2006.
18. Nava Segura J. *Neuroanatomía funcional, síndromes neurológicos*, México: Ed Impresiones Modernas, S.A. 1976, Pp. 114-124, 163-209.
19. Beneit Montesinos J.V. *Farmacología y terapéutica clínica*, Madrid: Ed Luzán 5 , 1993 -1999, P.p. 224 – 229.
20. Goodman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Ed Mc Graw Hill, 1996, P.p. 491 – 513.
21. Katzung Bertram G. *Farmacología básica y clínica*. México: Ed El Manual Moderno. 1994, Pp. 415 – 420
22. Putz R. *Sobotta Atlas de anatomía humana tomo I cabeza, cuello y miembro superior*. España: Ed Médica Panamericana, 1994, P.p. 475,482.
23. Lord Brain. *Enfermedades del sistema nervioso*. Argentina: Ed Ateneo, 1965, P.p. 141-142, 654 - 655.
24. Ronald S., Brown D., Phillip T., Stanislaw D. *The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1999; 71: 565-8.

25. Kuru L., Yilmaz S., Kuru B., Köse N., Noyan Ü. *Expresión of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement.* Archives of Oral Biology (2004) 49, 945 - 950.
26. Soga Y., Nishimura F., Ohtsuka Y., Araki H. *CYP2C polymorphisms, phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjects.* Life Sciences 74 (2004) 827 - 834.
27. Soory M., Tilakaratne A. *Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts.* J. Clin. Periodontol. 2003; 30: 556 - 561.
28. Takada K., Sugiyama H., Umezawa K., Mega J., Hirasawa M. *The subgingival microflora in phenytoin-induced gingival hyperplasia.* J. Periodont Res 2003; 38; 477 - 481.
29. Majola M., Mc Fadyen L., Connolly C., Fair Y., Govender M. *Factors influencing phenytoin – induced gingival enlargement.* J. Clin Periodontol 2000; 27; 506 - 512.
30. Kamali F., Mc Laughlin W., Ball D., Seymour R. *The effect of multiple anticonvulsant therapy on the expresión of phenytoin - induced gingival overgrowth.* J. Clin Periodontol 2000; 26: 802 - 805.
31. Ball D., McLaughlin R., Seymour R., and Kamali F. *Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hidroxyphenyl) - 5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin - induced gingival overgrowth in epileptic patients.* J. Periodontol 1999 Vol 67 number 6.
32. Brunsvold M., Tomasovic J. *The measured effect of phenytoin withdrawal on gingival hyperplasia in children.* Journal of dentistry for children. 1996, 417.
33. Sasaki T, Maita E. *Increased bFGF level in the serum of patients with phenytoin – induced gingival overgrowth.* J. Clin Periodontol 1999: 25: 42 - 47.

34. Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. *Immunohistochemical localization of transforming growth factor β , basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin.* J Periodont Res 1999;31:545-555.
35. Seymour R., Thomason J., Ellis J. *The patogenesis of drug - induced gingival overgrowth.* J Clin Periodontol 1999; 23; 165 - 175.
36. Mc Laughlin W., Ball D., Seymour R., Kamali F., White K. *The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth.* J Clin Periodontol 1999;22;942-945.
37. Mod er T., Dahll f G., Theorell K. *Oral health in non-institutionalized epileptic children with special referente to phenytoin medication.* Community Dent Oral Epidemiol 1997; 14; 165 - 8.
38. Thomason J., Seymour R., Rawlins M. *Incidence an severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in General Medical Practice.* Community Dent Oral Epidemiol 1998; 20: 288 - 91.
39. Soory M., Suchak A. *The effects of human mast-cell products and of phenytoin on androgen 5 α -reductase expresión in human gingival fibroblasts.* Archives of Oral Biology, 46 (2001) 847 - 855.
40. Henskens Y., Strooker H., Van den Keijbus P. *Salivary protein composition in epileptic patients on different medications.* J Oral Pathol Med 2000; 25: 360 - 6.
41. Nieuw A., Strooker H., Oderkerk C. *Changes in saliva of epileptic patients.* J Oral Pathol Med 1998; 21: 203 - 8.
42. Martin J., Brodie E., Wilson D., Wesche L. *Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy.* Epilepsia, 46(9); 1407-1413, 2005.
43. Mimrod D., Luigi M. Specchio M. *A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy.* Epilepsia, 46(7); 1046 -1054, 2005.

44. Aeby A., Poznanski N., Verheulpen D. *Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases*. *Epilepsia*, 46(12); 1937-1942, 2005.
45. Dahlin M., Amark P., Arne R. *Reduction of seizures with low-dose clonazepam in children with epilepsy*. *Pediatric Neurology*, volume 28, number 1, January 2003.
46. Cerminara C., Montanaro M.L. *Lamotrigine - induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic Rolandia epilepsy*. *Neurology*, volume 63, number 2, July 27, 2004.
47. Rowan A., Ramsay R., Collins J. *A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine*. *Neurology*, volume 64, number 11, June 14, 2005.
48. Serdaroglu G., Kurul S., Tutuncuoglu S. *Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy*. *Pediatric Neurology*, volume 28, number 1, January 2003.
49. Ornen A., Fahmeed P., Douglas H., Rothman L. *Brain homocarnosine and seizure control of patients taking gabapentin or topiramate*. *Epilepsia*, 47(3): 495-498, 2006.
50. Smith M., Gevins A., Linda K. *Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate*. *Epilepsia*, 47 (4); 695-703, 2006.
51. Mintzer S., Prashanthi B., Toguri J. *Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine*. *Epilepsia*, 47(3); 510-515, 2006.
52. Nelson P. *New antiepileptic agents*. *Pediatric Dentistry* 26; 1, 2004.
53. Ficker D., Privitera M., Krauss G. *Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended release carbamazepine*. *Neurology*, volume 65, number 4, August 23, 2005.
54. Lundstrom A., Eeg-Oloesson O. *Effects of anti - epileptic drug treatment with carbamazepine or phenytoin on the oral state of children and adolescents*. *Journal of Clinical Periodontology* 2000; 9:482 - 488.

55. Denno J. D., Russell J. B. *Predicting outcome of initial treatment with carbamazepine in childhood focal epilepsy.* Pediatric Neurology, volume 30, number 5, May 2004.
56. Strohscheer I. *Carbamazepine - responsive paroxysmal nausea and vomiting in a patient with meningeal carcinomatosis.* Palliative Medicine 2006; 20:549 - 550.
57. Baulac M., Dichter M., French J. *Antiepileptic drug trials – VIII an overview of issues in the development of new antiepileptic drugs.* Epilepsy Research 68 (2006) 19 - 94.
58. Craig D., Boyle C., Fleming G., Palmer P. *A sedation technique for implant and periodontal surgery.* J Clin Periodontol 2000; 27: 955 - 959.
59. Bell G., Kelly P. *A study of anxiety, and midazolam - induced amnesia in patients having coger third molar teeth extracted.* British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery (2000) 38. 596 - 602.
60. Kücükayvuz S., Cambazoglu M. *Effects of low - dose midazolam with propofol in patient - controlled sedation (PCS) for apicectomy.* British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2004) 42, 215 -220.
61. Lloyd C., Alredy T., Lowry J. *Intranasal midazolam as an alternative to general anesthesia in the management of children with oral and maxillofacial trauma.* British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2002), 38,593 - 595.
62. Al -rakaf H., Bello L., Turkustani A., Adenubi J. *Intra-nasal midazolam in conscious sedation of young paediatric dental patients.* International Journal of Paediatric Dentistry 2001; 11: 33 - 40.
63. Wilson K., Welbury R., Girdler N. *A study of the effectiveness of oral midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomised, controlled, crossover trial.* British Dental Journal volume 192:457 - 462.
64. Rodrigo M., Fung S. *Comparison of two techniques of patient - controlled sedation with midazolam.* British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery (1999) 37, 472 - 476.

65. Hulland S., Marshall M., Freilich D. *Nitrous oxide-oxygen or oral midazolam for pediatric outpatient Sedation*. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Vol. 93 No. 6 June 2002.
66. Moore P., Finder R. *Multidrug intravenous sedation*. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Vol. 84 No. 1 July 2002.
67. Sánchez Álvarez J., Galán Barranco J., Camino León R. *Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: II. Terapéutica antiepiléptica crónica en el adulto y en el niño*. Rev Neurol 2005; 40 (10): 619 – 626.
68. Saíz Díaz RA. *Antiepilépticos: Aportación de los nuevos Fármacos*. Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 33 - 40.
69. Turner M., Glickman R. *Epilepsy in the oral and maxillofacial Patient: current therapy*. J Oral Maxillofac Surg 63: 996 -1005, 2005.
70. Roed Petersen B. *The potencial use of CO₂-laser gingivectomy for phenytoin - induced gingival hyperplasia in mentally retarded patients*. J Clin Periodontol 1993; 20: 729 - 731.
71. Károlyházy K., Kovács E., Kivovics P., Fejérdy P. *Dental status and oral health of patients with epilepsy: and epidemiologic study*. Epilepsia, 44 (8): 1103-1108, 2003.
72. Kennedy B., Haller J. *Treatment of the epileptic patient in the dental office*. New Cork State Dental Journal; feb 2004; 64, 2; Health & Medical Complete.
73. Karolyhazy K., Kivovics P., Fejerdy P. *Prosthodontic status and recommended care of patients with epilepsy*. The Journal of Prosthetic Dentistry 177, feb 2005.
74. Martin B., *Traumatic intrusión of maxillary permanent incisors into the nasal cavity associated with a seizure disorder: report of a case*. Dental Traumatology 2003; 19: 286 - 288.
75. Hakan Alpay K., Lokman Onur U. *Displacement of avulsed tooth into soft tissue of Chin resulting from epileptic attack Trauma*. New Cork State Dental Journal: Apr 2005; 71, 3; Health & Medical Complete.

76. Duggal M., Toumba K., Russell J. *Replantation of avulsed permanent teeth with avital periodontal ligaments: case report.* Endod Dent Traumatol 2001; 10: 282-285.
77. Jöhren P., Jackowski J., Gängler P. *Fear reduction in patients with dental treatment phobia.* British Journal of oral & Maxillofacial Surgery (2000) 38, 612-616.
78. Baylor health care sistem, www.monografias.com/trabajos14/neuronas.shtml. 2006/08/15/15:21.
79. Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Facultades, Facultad de Ciencias, Departamento de neurobioquímica, www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquímica. 2006/08/17/10:50.
80. Wikimedia Foundation, Inc., wikipedia project, http://es.wikipedia.org/wiki/Imagen:Cerebral_Cortex_location.jpg. 2006/08/23/13:02.
81. Mogens G, Proinco Publicidad, enzima citocromo P450, <http://www.citocromos.com/antecede.html>. 2006/08/23/13:15.
82. www.epilepsiahoy.com/tratamiento. 2006/09/02/18:22.
83. National Library of Medicine, National Institutes of health, www.nlm.gov/medlineplus/spanish/ency/article/oo2408.html. 2006/08/25/12:34.
84. Epilepsy Foundation®, give.org., <http://www.epilepsyfoundation.org/contestación/lavida/adultos>. 2006/09/25/14:11.
85. Dermis.net info, www3.dermis.net/dermisroot/en/30254/diagnose.html 2006/09/27/11:01.
86. Antenna technologies, www.antenna.nl/lithium/vraag16_v.html. 2006/09/12/16:59.
87. Wikimedia Foundation, Inc, wikipedia project, <http://wikipediaorg/wiki/bruxismo.html>. 2006/08/29/20:31.
88. Guías de neurología, fármacos, www.guiasdeneuro.com.ar/farmaco.htm. 2006/10/03/10:06.
89. WebMD Health Source, my.webmd.com, Rylist the internet Drug Index www.rxlist.com/cgi/generic3/felbamate.htm 2006/10/03/9:23

90. Wikimedia Foundation, Inc., wikipedia project, <http://es.wikipedia.org/wiki/vigabatrin>. 2006/10/03/12:16.
91. Wikimedia Foundation, Inc., wikipedia project, <http://es.wikipedia.org/wiki/fenobarbital>. 2006/10/03/13:50.
92. Wikimedia Foundation, Inc., wikipedia project, <http://en.wikipedia.org/wiki/midazolam>. 2006/10/04/10:27.
93. Museo Alemán de epilepsia en Kork, info@epilepsiemuseum.de, www.Epilepsiemuseum.de/espanol/buchtipps.html. 2006/09/15/21:40.
94. Odontocat el portal de odontología, web medical acreditada, www.odontocat.com/buxismeca.htm. 2006/09/30/ 22:12.
95. Vitabrazilnet.com ácido fólico, www.vitabrazilnet.com.br/acido_folico.html. 2006/09/22/16:43.
96. Merit care health system, P.O. Box Me, www.meritcare.com/hwdb. 2006/10/16/17:38.
97. Meza J.F. Neuralgia del trigémino, www.neuromeza.com/neuralgia.htm. 2006/09/30/21:52.
98. The university of Oklahoma, Health Sciences Center, Department of Neurology, http://w3.ouhsc.edu/neuro/division/*cope/preg_sp.html. 2006/10/04/10:36.
99. Cortesia de RehabilitARTE DENTAL México. México D.F. Oct. 2006.
100. University of Maryland Medical Center, www.umms.org, www.umm.edu/esp_imapages/19236.htm. 2006/10/14/16:48.
101. Wikimedia Foundation, Inc., Wikipedia Project. <http://es.wikipedia.org/wiki/neurotransmisor>. 2006/10/13/18:21.
102. Brailowsky S. La ciencia para todos, http://omega_ilce.edu.mx 2006/10/13/18:35.