



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A EPILEPSIA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANGÉLICA RIVERA CANO

TUTORA: Mtra. ISABEL MARTÍNEZ SANABRIA

Cd. Mx.

2020



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.

Agradecimientos:

Gran Arquitecto del Universo

A ti que me construiste desde el vientre de mi madre para darme la vida y vivirla llena de cosas dolorosas, desagradables y hermosas, tú quien guiaste mi camino desde pequeña, quien me sostuvo de la mano mientras falseaba y me levantabas mientras pasaba la marea...

Hoy te doy las gracias por todo lo ya ocurrido; y quebrantado mi corazón; te reconozco en cada minuto desde el comienzo y no tiene la palabra precisa para agradecer tan sublime acto, me dejaste continuar y aquí estoy dando otro paso firme e importante...

A mi Madre:

Margarita me formaste en tu vientre y enseñaste desde ahí lo que es la pureza del amor, la bondad, la valentía, el dolor y la fuerza para levantarse en cada caída, a caminar sin miedo a persistir en lo que uno desea.

Un día dijiste "tú puedes llegar tan alto como quieras"...Te amo y te llevo en mi corazón siempre.

A mi Padre:

Francisco me enseñaste el camino de la verdad, honestidad y nobleza; siempre me condujiste hacia el trabajo interno, a sonreír en los momentos más difíciles y a persistir por mis sueños.

Gracias por todo, por haberme dado la vida y por ser el mejor papá del mundo...Te amo

A mi hermano Paco:

Siempre has sido mi ejemplo a seguir gracias a ti sigo dando pasos certeros, gracias por no dejarme desistir, por reprenderme cuando fue necesario y por tu apoyo incondicional cuando más lo necesito estas ahí, nunca abandonas a tu familia y das todo aunque te quedes sin nada; muchas gracias ...Te amo

A mi hermano Oswaldo:

Por tu apoyo incondicional, me has demostrado ser una persona extraordinaria, inteligente y excepcional y muy creativa, te admiro porque siempre que no hay una solución tú la creas y lo solucionas es como si tuvieras magia; y en este camino te he aprendido muchas cosas, una de ellas y la más valiosa es el amor a tu familia...Te amo

A mi hermano Gerardo:

Gracias a ti descubrí la vida, pude discernir entre lo bueno y lo malo, caminaste siempre conmigo y me enseñaste a defender lo que me pertenece y a elegir lo que yo deseaba. Por tu apoyo y tu hermandad...Te amo.

A mi hermana Fernanda:

Por ser mi mugre e inseparable amiga, siempre mostraste lealtad ante nuestra hermandad, motivándome a salir adelante y no dejarme vencer por nada ni nadie...Te amo.

Dr. Rene Cervantes Díaz:

Muchas gracias por ser mi guía, mi maestro, mi amigo, mi todo es usted una persona que admiro demasiado, que motiva y me impulsa cada día que pasa, usted es un ser grandioso que me ha enseñado a vivir de una manera sencilla “tomando lo justo para que a nuestros hermanos no les falte lo necesario”, me ha enseñado el respeto a la humanidad, a la naturaleza y el cuidado a nuestros hermanos menores (animales), el avance día con día sin perjudicar a nadie. Me ha mostrado el valor de la vida y como trascender ante cualquier situación; transformando la enfermedad en arte y el arte en vida.

Está lleno de dulzura, sabiduría y amor su corazón siempre tan generoso con los demás sin importar nada; quien quiera que le conozca sabrá de lo que hablo.

Usted es parte de esta aventura llena de locura, estudio, esfuerzo, desvelo y motivación; muchas gracias Dr. por dejarme ser su discípula y ojalá un día crezca tanto como usted...Lo amo mucho.

A mi abuelita Manuelita:

Por ser un ejemplo a seguir de fuerza y persistencia ante cualquier situación que se presente siempre te pones de pie y continúas caminando, admiro tu fuerza y tu bondad con todos abue; eres la niña de mis ojos y te amo mucho gracias por todo tu amor ...Te amo.

A la Familia Cano Ledesma:

Por su cariño y apoyo incondicional....Los amo.

A la Familia Padrón Velásquez:

Gracias por su cariño...Los amo.

A mis amigos:

Jaqueline Trujillo Pacheco: Por ser parte de mi vida, siempre estás ahí cuando más te necesito no importa la hora, ni el tiempo siempre te das un momento para escucharme; gracias por haberme enseñado trucos en la carrera y por tu paciencia...Te amo amiga hermosa.

Michelle Reyes:

Gracias amiga hermosa por tu bondad y apreciable amistad, por tu paciencia de enseñarme las cosas más obvias del mundo, siempre estás ahí incondicionalmente, ríes y lloras conmigo, gracias infinitas...Te amo

Gloria López Salero:

Simplemente gracias por todos los momentos que hemos pasado juntas buenos y malos, pero aquí seguimos en el camino...Te amo

Teresa Gutiérrez Valencia:

Mi Tere eres la mejor, tú corazón lúcido y transparente siempre enseñando al mundo lo que es la amistad y la lealtad eres una mujer impecable de la cual tengo que aprender mucho gracias por ser parte de mi vida y por brindarme tu hermosa amistad...Te quiero mucho

Javier Martínez:

Mi Chabelín muchas gracias por enseñarme lo que es la paciencia y la bondad y la nobleza por siempre estar a la disposición del mundo; eres un buen hombre y estoy segura que un excelente padre y esposo que Dios bendiga tu familia siempre...Te quiero mucho

Diego Garre Sánchez:

Mi angelito gemelo, eres una persona excepcional y extraordinaria gracias por ser parte de mi vida e impulsarme con tus buenos deseos y tus palabras alentadoras, siempre tienes la mágica respuesta para hacerme sonreír; me impulsas a crecer y a ser una buena persona día a día, no importan los 9,288 km de distancia, siempre viajas en mi mente y en mi corazón...te amo

Ángela Martínez:

Por darme ese calor hogareño, recibíendome en tu casa todos los días y por tu apoyo incondicional...Te amo

A mi tutora:

Mtra. Isabel Martínez Sanabria:

Muchas gracias por su apreciable tiempo que dedico a la revisión de este trabajo, Dios le bendiga siempre...

Venerable Maestro

Dirige mis pensamientos, mis palabras y mis actos desde el fondo de mi corazón por la dulzura del corazón de Dios que así sea...

Dedicatoria...

Este trabajo lo dedico a mí persona porque fue un desafío que yo misma me propuse cuando escuche decir a algunas personas que no lo lograría...

“No pretendamos que las cosas cambien si siempre hacemos lo mismo.

La crisis es la mejor bendición que puede sucederle a personas y países, porque la crisis trae progresos.

La creatividad nace de la angustia como el día nace de la noche. Es en la crisis donde nace la inventiva, los descubrimientos y las grandes estrategias. Quien supera la crisis se supera así mismo sin quedar “superado”. Quien atribuye a la crisis sus fracasos y penurias, violenta su propio talento y respeta más a los problemas que a las soluciones.

La verdadera crisis es la crisis de la incompetencia.

El problema de las personas y de los países es la pereza para encontrar las salidas y soluciones. Sin crisis no hay desafíos, sin desafíos la vida es una rutina, una lenta agonía. Sin crisis no hay méritos. Es en la crisis donde aflora lo mejor de cada uno, porque sin crisis todo viento es caricia.

Hablar de crisis es la, y callar en la crisis es exaltar el conformismo.

En vez de esto trabajemos duro. Terminemos de una vez con la única crisis amenazadora: la tragedia de no querer luchar por superarla.”

Albert Einstein...

*“Hay una fuerza motriz más
poderosa que el vapor,
la electricidad y la energía atómica:
la voluntad “*

Albert Einstein.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
Capítulo I. Fisiopatología de la Epilepsia.....	10
1.1 Excitabilidad neuronal.....	12
1.2 Inicio de la actividad epiléptica.....	12
1.3 Receptores y neurotransmisores.....	14
1.4 Propagación del estímulo.....	15
CAPITULO II Factores genéticos asociados a epilepsia.....	16
2.2 Factores de riesgo.....	23
2.2.1 Incumplimiento del tratamiento	23
2.2.2 Falta de sueño	23
2.2.3 Alcohol	24
2.2.4. Fiebre	25
2.2.5. Drogas.....	25
2.2.6. Estrés	25
2.2.7. Destellos luminosos	26
2.3 Factores Etiológicos	27
Capítulo III Epilepsia	29
3.1 Clasificación y cuadro clínico	33
3.2 Métodos auxiliares para el diagnóstico.....	35
3.2.1 Análisis generales de sangre.....	35
3.2.2 Electroencefalograma.....	37
3.2.3 Métodos Genéticos	40
3.2.4 TAC (tomografía axial computarizada) de cráneo.....	43
3.2.5 Resonancia Magnética.....	45
Capítulo IV Manejo odontológico del paciente con epilepsia.....	48
4.1 Implicaciones odontológicas.....	49
4.1.1 Riesgo del paciente epiléptico ante el estrés	50
4.1.2 Manejo ante una crisis convulsiva durante el tratamiento Dental.....	521
4.3 Manifestaciones orales y su diagnóstico.....	54
4.3.1 Caries dental.....	555
4.3.2 Enfermedad periodontal	555
4.3.3 Pérdida de piezas dentarias.....	57
4.3.4 Tendencia a sangrado bucal	577
4.5 Plan de tratamiento en pacientes controlados.....	58
4.6 Interacción farmacológica de uso odontológico con antiepilépticos.....	60
4.6.1 Anestesia local.....	622

CONCLUSIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, afectando 1-1.5% de la población mundial. Más de la mitad de los casos están relacionados a una causa genética.

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por un incremento y sincronización anormal de la actividad eléctrica neuronal, que se puede manifestar por episodios recurrentes, espontáneos, intensos e impredecibles, a los cuales se conoce como crisis epilépticas. Entre los síntomas y signos que con mayor frecuencia expresan estas crisis se señalan: modificaciones bruscas del estado de conciencia, fenómenos motores inapropiados, fenómenos sensitivos o sensoriales anormales, alteraciones de la respuesta del individuo a su entorno, variantes específicas de cefalea y convulsiones.

El papel de factores genéticos en la etiología de esta condición reviste una gran complejidad: excepto en muy raras ocasiones, la herencia de la epilepsia no sigue un patrón mendeliano clásico, y el riesgo de adquirirla sigue un patrón más bien multifactorial. Dado esto último, no se puede entonces descartar la intervención de otros factores adicionales, incluyendo los no genéticos (tales como los ambientales), también resulta claro que la heterogeneidad clínica de esta condición puede ser extrapolada incluso a la de dichos factores genéticos ya que, en aquellas familias en las cuales existen varios individuos afectados (que se sabe presentan este tipo de alteraciones genéticas similares), la epilepsia se presenta de modo diferente, con algunos miembros que sufren de variantes parciales y otros generalizadas o crisis mioclónicas vs. Ausencias o convulsiones tónico-clónicas. En este último caso existe la posibilidad teórica de que otros genes adicionales aún no identificados pudieran ser relevantes, claramente esta complejidad ilustra sobre la multiplicidad de los factores en juego en esta situación

Capítulo I. Fisiopatología de la Epilepsia.

Se denomina epileptogénesis al proceso por el cual un cerebro que no funciona correctamente se convierte gradualmente en un cerebro epiléptico. El término epileptogénesis se aplica a los cambios progresivos tanto bioquímicos, anatómicos y fisiológicos que conducen a crisis recurrentes espontáneas.²⁴ Estos cambios se producen durante un periodo de latencia, que puede durar desde semanas a años, en el que tiene lugar muerte celular, activación glial, alteraciones en los niveles de neurotransmisores y de sus receptores, ramificación axonal con formación de una “red epiléptica”, alteraciones en el metabolismo cerebral y daño neuronal en diferentes áreas cerebrales como hipocampo, corteza y amígdala.^{12,15,24}

La característica clave en cualquier modelo de epileptogénesis es un intervalo entre la aparición de la anormalidad o estímulo epileptógeno (genética o inducida) y la ocurrencia espontánea de las crisis. La determinación temprana de marcadores adecuados permitiría reflejar las modificaciones estructurales o funcionales asociadas a la epileptogénesis.¹⁸

La epilepsia es una enfermedad que se manifiesta en forma de crisis convulsivas recurrentes, desencadenadas por una descarga eléctrica paroxística e hipersincrónica de un grupo de neuronas hiperexcitables de la corteza cerebral. Esta hiperexcitabilidad se debe a un desequilibrio entre los procesos neuronales excitadores e inhibidores, llevados a cabo principalmente por los neurotransmisores glutamato y GABA respectivamente. También están implicados los canales iónicos, que regulan la circulación de iones entre el espacio intra y extracelular, alterando el potencial de membrana y siendo relevantes en la sincronización y propagación de las descargas.³

A la presencia de episodios con descarga encefálica de inicio súbito con automatismo propio y regular, pero definitivamente desligado del ritmo de despolarización de las neuronas del sistema reticular ascendente, se tiende a considerar su fisiopatología como un fenómeno de naturaleza exclusivamente eléctrica cuya actividad produce manifestaciones clínicas estrechamente ligadas

con la función que cotidianamente desempeñan las redes neuronales por donde se distribuyen los estímulos anormales de trenes de potenciales propagados, generando la activación de sistemas motores y sensitivos que pueden, incluso, involucrar la participación de grupos neuronales relacionados con los mecanismos de percepción y pensamiento en sí mismos.²⁶

Las epilepsias pueden ser idiopáticas, debidas en la mayoría de los casos a condicionantes genéticos (canalopatías) o defectos en el desarrollo cerebral; o bien, adquiridas, es decir, producidas por una causa identificable, ya sea estructural (lesión de origen vascular, tumoral o traumatismo craneoencefálico), metabólica (hipocalcemia, hipoglucemia), tóxica (drogas) o infecciosa (encefalitis virales, bacterianas o micóticas). Además, una crisis epiléptica puede desencadenarse por estímulos luminosos, sonoros, estrés, fiebre o bien, tener su origen en la muerte neuronal originada por las propias crisis epilépticas en una región cerebral.²⁸

La serie de fenómenos que en su conjunto desencadenan esta entidad nosológica, difícilmente se puede sustentar la idea inicial que minimiza su fisiopatología a una serie de despolarizaciones y repolarizaciones sucesivas que producen episodios súbitos de actividad eléctrica organizada, pero al mismo tiempo carente de sincronía con relación al resto de las funciones que desempeña el sistema nervioso central (SNC); es decir, en esta entidad nosológica se generan descargas rítmicas, pero asincrónicas, las crisis pueden ser generalizadas, focalizadas o secundariamente generalizadas, la actividad eléctrica de una crisis generalizada dependa de despolarizaciones que en tiempo y en espacio se generan repentinamente en forma simultánea y coordinada, con varias áreas de distintas zonas del encéfalo en ambos hemisferios y que de la misma manera se recuperen, restableciendo su actividad y ritmo de descarga. Todas las crisis tienen un origen focal y que, en el caso de las crisis generalizadas, el punto de origen se distribuye casi instantáneamente al resto del encéfalo.²⁶

1.1 Excitabilidad neuronal

Las neuronas anormales que forman parte del foco de epileptogénesis muestran alteraciones estructurales en su membrana que condicionan modificaciones sustanciales en sus características electrotónicas, en su potencial de equilibrio y velocidad de conducción.¹⁶

1.2 Inicio de la actividad epiléptica

Se debe a los cambios paroxísticos de despolarización (PDS) que sufren algunas neuronas.¹⁴ Los canales iónicos y receptores que intervienen en este proceso son:

DESPOLARIZACION NEURONAL	Activación de canales de Na ⁺ asociados a receptores AMPA/KA o dependientes de voltaje.
DESPOLARIZACIÓN SOSTENIDA	Mediada por la estimulación de receptores NMDA, que provocan una entrada rápida de Na ⁺ , una entrada lenta de Ca ²⁺ y corrientes de Ca ²⁺ dependientes de voltaje.
REPOLARIZACIÓN HIPERPOLARIZACIÓN	La repolarización se debe en gran parte a corrientes de K ⁺ dependientes de voltaje. La hiperpolarización se produce por la activación de canales de Cl ⁻ de receptores GABA _A , canales de K ⁺ asociados al GABA _B y corrientes de K ⁺ dependientes de voltaje.

Figura 1.:Inicio de la actividad epiléptica: Se describe la activación de ciertos canales durante una crisis epiléptica. Tomada y modificada.¹⁴

El nivel de descarga, se acerca al potencial de equilibrio, por lo que en comparación con lo que sucede con una neurona en condiciones normales, la cantidad mínima de energía que se requiere para desencadenar una respuesta propagada es menor; en estas circunstancias, los potenciales que antes eran incapaces de alcanzar el umbral de estimulación, ahora lo alcanzan, despertando respuestas propagadas sobre un axón cuya velocidad de conducción es también muy superior a la de una neurona del mismo tipo en condiciones normales. De tal manera que en este proceso juega un papel preponderante la actividad de canales o túbulos iónicos, tanto voltaje dependientes (ionotrópicos) como receptor dependientes (metabotrópicos). A lo largo del fenómeno disminuye la actividad de las neuronas inhibitorias aferentes al foco de epileptogénesis y se incrementa la aferensación de las neuronas excitatorias, desencadenando brotes de descargas epileptiformes breves, autolimitadas y de alta frecuencia.¹⁷

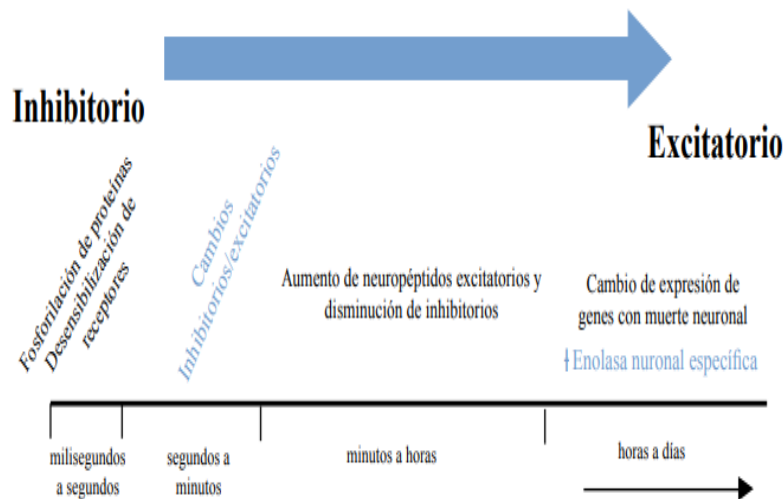


Figura 2: Eventos fisiopatológicos en el estado epiléptico ^{10,33}

Influencias sinápticas excitatorias. Las cuales son mediadas principalmente por el glutamato, que al fijarse a sus receptores propicia la entrada de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y calcio (Ca²⁺) al interior neuronal, alcanzándose un potencial umbral que abre los canales de Na⁺ voltajes dependientes y da lugar a la despolarización celular rápida y la excitación neuronal.¹⁴

Influencias sinápticas inhibitorias. Mediadas por el ácido γ -amino butírico (GABA) que, tras la unión a receptores específicos, lleva a la apertura del canal de cloro (Cl⁻), produciendo una hiperpolarización celular y regulando los fenómenos excitatorios cerebrales. Por otro lado, la glicina puede actuar a través de receptores de glicina como neurotransmisor inhibitorio junto al GABA. De acuerdo a esto, la hiperexcitabilidad neuronal de las crisis epilépticas es consecuencia de un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria y la inhibitoria, a favor de la primera.¹⁴

1.3 Receptores y neurotransmisores

Algunas personas epilépticas tienen una cantidad más alta de neurotransmisores activos (sustancias encargadas de conducir el impulso nervioso entre las neuronas), lo cual incrementa la actividad neuronal.¹¹

No obstante que la liberación presináptica de acetilcolina puede ser el estímulo desencadenante del fenómeno dieléctrico, es el ácido glutámico (Glu) el que refuerza y sostiene el proceso. Cuando la interneurona facilitatoria libera Glu y este actúa sobre un receptor específico, se activa una proteínacinasas que al promover un influjo sostenido de Ca^{++} , da lugar a la formación del complejo Ca^{++} /calmodulina, el que estimula a su vez a otros receptores facilitatorios que además de incrementar la liberación de más neurotransmisores al medio, produce alteraciones en la función mitocondrial que repercuten en la supervivencia de la célula.¹⁴

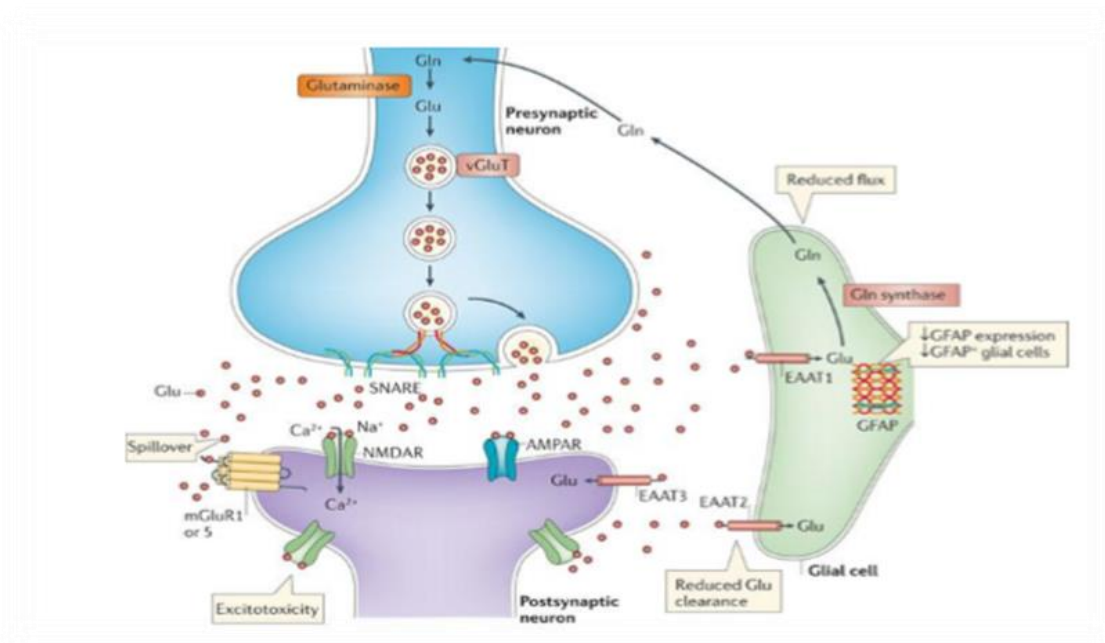


Figura 3: Neurotransmisión glutamatergica: El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro, y un incremento de la actividad glutamatergica está asociado a un estado de hiperexcitabilidad neuronal, tomado.¹⁹

Durante el proceso de epileptogénesis, disminuye también la actividad del ácido γ -amino butírico (GABA), el que como neurotransmisor, inhibe la actividad de las neuronas postsinápticas en condiciones homeostáticas. De tal forma, que cuando se abate su liberación o síntesis o bien, disminuye el número de receptores postsinápticos sobre los cuáles actúa, decrece la electronegatividad del potencial de equilibrio, permitiendo que estímulos de menor intensidad, desencadenen la despolarización de la membrana, con la consecuente formación de potenciales de acción que se propagan rápidamente a través de la neurona postsináptica.

De la misma manera, el incremento de la excitabilidad de la neurona postsináptica promueve, a su vez, la liberación de los ácidos Glu y aspártico (Asp).²⁸

1.4 Propagación del estímulo

Del foco de epileptogénesis emergen constantemente breves brotes de descargas de potenciales propagados, que son disparados de manera rítmica y sincrónica, por grupos de células anormales que toman la función de marcapaso. Estos trenes de descarga pueden en un momento dado potenciar sus estímulos, los que al hacer crecer su frente de onda, despolarizan áreas circunvecinas conformadas por estructuras neuronales anatómica y funcionalmente normales, que se prestan por sus características dieléctricas a la conducción y propagación del estímulo anormal.¹⁶

CAPITULO II Factores genéticos asociados a epilepsia.

La existencia de un componente genético en la etiología de las epilepsias ya había sido postulada desde hace mucho tiempo, cuando Hipócrates de Kos escribiera su tratado “Sobre la enfermedad sagrada”. En esta obra mientras él intenta desmitificar las supuestas causas “supernaturales” de esta condición, el sabio griego afirma que “el origen de esta enfermedad es hereditario, como el de muchas otras”. Incluso él se atreve a preguntar: “¿qué impediría que si el padre o la madre la sufrieran algunos de sus hijos también la padecieran?”. En la cultura hindú, Sushruta, uno de los principales exponentes de la medicina Ayurveda también menciona dicha influencia en sus escritos sobre la epilepsia. Sin embargo, no fue hasta los años 1700’s cuando el médico suizo Samuel Tissot sugirió en su famoso texto “Traité de l’épilepsie” que ciertos “factores hereditarios” resultaban en una mayor predisposición a los ataques epilépticos.²¹

El riesgo de un individuo de padecer epilepsia es casi el doble que el de la población general si en su familia existe una persona con esta condición, riesgo que se torna mayor cuando más personas están afectadas. Este concepto de un importante componente genético se ha aplicado principalmente al grupo de las así llamadas “epilepsias idiopáticas”, en las llamadas epilepsias “sintomáticas” (causadas por lesiones al SNC) dichos factores genéticos no se consideran tan influyentes.²¹

Otros hallazgos interesantes, tales como el hecho de que el riesgo de transmitirla es mayor cuando es la madre y no el padre quien la padece (el riesgo es casi el doble). La epilepsia se presenta de modo diferente, con algunos miembros que sufren de variantes parciales y otras generalizadas, o crisis mioclónicas vs. ausencias, o convulsiones tónico-clónicas. También se ha mostrado que incluso dentro de algunas de estas variantes, tales como las generalizadas, los riesgos de heredarse son mayores.²¹

También parecería dar soporte a la idea de que las bases moleculares de las epilepsias podrían ir más allá de las alteraciones meramente iónicas, y que en

ciertos casos estas podrían asociarse a alteraciones en el desarrollo y la estructura primordial de ciertas zonas del cerebro.²³

La era del descubrimiento genético en el área de la epilepsia se inicia con el hallazgo de genes implicados en el funcionamiento de los canales iónicos. El primero de estos genes se descubrió en 1995 y fue una mutación en CHRNA4 asociada con “Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal”. Este hallazgo refuerza el concepto de la importancia de las mutaciones genéticas afectando canales iónicos en la etiología de las epilepsias. Es así como se da apertura a la era de las “canalopatías”. Posteriormente, se descubren mutaciones en el gen de los canales de sodio subunidad alfa y beta SCN1A, SCN1B en familias afectadas por “Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+)” y mutaciones en los canales de potasio KCNQ2 – KCNQ3 se asocian al síndrome de “Convulsiones neonatales familiares benignas”.²³

Con los nuevos métodos se pueden analizar porciones masivas de DNA en un tiempo relativamente corto. Los paneles de epilepsia analizan una lista de genes asociados con fenotipos específicos (epilepsia infantil, epilepsia mioclónica progresiva, etc.). Ciertos paneles ofrecen análisis detallado de más de 400 genes. Con la secuenciación completa del exoma se analiza las regiones codificantes del DNA. El exoma representa el 1% de todo el genoma, pero contiene aproximadamente 85% de las mutaciones causantes de enfermedad.²⁰

Estos análisis genéticos identifican variaciones en el número de copias (VNC) en la forma de delección o duplicación de porciones del DNA o polimorfismos de un solo nucleótido (PSN). Estas variantes genéticas pueden ser patogénicas o funcionales.

Al presente más de 900 genes asociados con epilepsia se han identificado, de los cuales alrededor de 84 causan epilepsia como síntoma principal. El resto, están relacionados con problemas del neurodesarrollo, malformaciones cerebrales o anormalidades sistémicas.

Otras condiciones similares en las cuales se ha podido determinar con certeza un componente genético dado que muestra patrones de herencia mendelianos clásicos incluyen las formas mesiales de la epilepsia familiar del lóbulo temporal, epilepsia familiar parcial con focos variables, epilepsia occipital benigna, Rolándica benigna, epilepsia inducida por el habla, epilepsia mioclónica familiar benigna de comienzo en la edad adulta o infantil y la epilepsias fotosensitiva.²²

Muchos síndromes epilépticos carecen de una correlación entre genotipo y fenotipo y una prueba genética puede ayudar a descubrir o confirmar un diagnóstico. Un síndrome o fenotipo específico puede ser causado por múltiples genes.

La heterogeneidad clínica de esta condición puede ser extrapolada incluso a la de dichos factores genéticos ya que, por ejemplo, en aquellas familias en las cuales existen varios individuos afectados (y que se sabe son portadores de alteraciones genéticas similares), la epilepsia se presenta de modo diferente, con algunos miembros que sufren de variantes parciales y otros generalizadas o crisis mioclónicas vs. ausencias o convulsiones tónico-clónicas.²²

En los últimos años se han logrado avances impresionantes en el campo de la epilepsia, en especial el descubrimiento de mutaciones en genes específicos (por lo general codificadores de los canales iónicos expresados primordialmente en neuronas cerebrales o de ciertos receptores de los neurotransmisores o moléculas con funciones asumidas en la comunicación intercelular). Sin embargo, no todos los genes identificados pertenecen a esa categoría, y de hecho, al menos en casos conocidos, las funciones de dichos genes se desconocen casi por completo. Esto también parecería dar soporte a la idea de que las bases moleculares de las epilepsias podrían ir más allá de las alteraciones meramente iónicas, y que en ciertos casos estas podrían asociarse a alteraciones en el desarrollo y la estructura primordial de ciertas zonas del cerebro.²⁴

Una fuente de heterogeneidad clínica puede estar en la segregación independiente de variantes genéticas o genes modificadores, que exacerban o mejoran el efecto de la mutación primaria, como parte de la interacción entre

genes no alélicos. Por lo tanto, la heterogeneidad genética en miembros de una misma familia puede reflejar la segregación de genes modificadores.²³

La heterogeneidad genética se aplica tanto a mutaciones en genes localizados en “loci” diferentes, en el mismo o en distintos cromosomas y que producen expresión similar en el fenotipo (heterogeneidad no alélica, también llamada heterogeneidad de locus), como a mutaciones que afectan a diferentes sitios exones e intrones del mismo gen (heterogeneidad alélica). También se incluye el término heterogeneidad clínica para referirse a mutaciones alélicas o de locus, que expresan fenotipos diferentes.²²

La interacción digénica es otro mecanismo que explica la expresión de un fenotipo, su gravedad o la edad en que aparece. La herencia digénica es aquella en la que es necesaria la mutación en 2 genes diferentes para provocar una enfermedad o fenotipo determinado. Ello se debe a que las proteínas codificadas por estos genes están relacionadas funcionalmente.

Las mutaciones en el gen SCN2A y KCNQ2 que codifican para el canal de sodio y el canal del potasio respectivamente, pueden ser otra de las causas genéticas de la epilepsia humana, pero no se han descrito familias con las variantes en ambos genes.²³

El canal del KCNQ2 es parte de un complejo que produce una corriente de potasio que inactiva la función neuronal. Se esperaría que la actividad de KCNQ2 dañada aumente la excitabilidad neuronal. La mutación de SCN2A predispone a un umbral reducido para la excitabilidad neuronal. La presencia de ambos genes mutados en las mismas células actuaría en la misma dirección hacia el aumento de la excitabilidad neuronal.

Los rearrreglos cromosómicos pueden generar alteraciones cognitivas, epilepsia y refractariedad. Deleciones o duplicaciones en las regiones subteloméricas son causa de retraso mental hasta en un 7%, mientras que se han encontrado trastornos genómicos en epilepsia hasta en el 10% de estos pacientes.²¹

Las regiones subteloméricas podrían ser una importante diana de estudio ya que tienen varias particularidades: son ricas en loci codificantes, forman la transición entre las secuencias específicas del cromosoma y las secuencias con

repeticiones, contienen segmentos duplicados, extensos que desempeñan un papel crucial en el reconocimiento de cromosomas homólogos y la recombinación alélica.²⁴

Las alteraciones descritas en la localización neuronal, la proyección axonal y dendrítica han sido dianas para explicar fenotipos relacionados con discapacidad cognitiva, retraso del desarrollo y trastornos del aprendizaje, y aclaran que existe un papel para CHL1 en la epileptogénesis y en la refractaria.²²

En varios estudios se ha encontrado que aproximadamente el 1% de individuos con epilepsia idiopática generalizada (IGE), tienen una microdeleción en el cromosoma 15q13.3, la misma ha sido identificada previamente en los individuos con discapacidad cognitiva, esquizofrenia, y autismo. En otros pacientes con epilepsia se han observado microdeleciones en los cromosomas 1q21.1, 15q11.2, 16p11.2, 16p13.11, y 22q11.2, que también han sido encontradas en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.

La deleción en el CHL1 puede estar presente en pacientes con deficiencias cognitivas y esquizofrenia.²⁴

GÉNES	SINDROME	HERENCIA	FENOTIPO	SEXO AFECTADO
SCN1A SCN9A SCN2A GABRA1 STXBPI HCN1 CHD2	Síndrome de Dravet	95% Novo 5% Dominante	Convulsiones febriles y a febriles frecuentes, status epilepticus, febril, mioclonus, regresión cognitiva	Ambos
PCDH19	Epilepsia Restringida a niños con o sin retraso mental	Ligada a cromosoma X Hombres portadores asintomáticos, Transmiten enfermedad. Las niñas presentan síntomas	Similar a Dravett Convulsiones febriles. Síntomas Autistas.	Niñas
CDEKL5	Síndrome de Rett Atípico Encefalopatía Epiléptica	Ligada a cromosoma X Dominante De Novo	Fenotipo Rett, espasmos infantiles, convulsiones con secuencia hipermotora tónica-espasmo.	Niñas

STXBP1	Síndrome de Otahara Encefalopatía Epiléptica temprana	De Novo	Espasmos Tónicos EEG brote -supresión	Ambos
ARX	Síndrome de Otahara Espasmos Infantiles	Ligada a Cromosoma X Recesiva	Espasmos infantiles, corea dystonia retraso mental lisencefalia hidranencefalia agenesia del cuerpo calloso Anormalidades de los genitales.	Niños
FOXG1	Fenotipo similar a Rett	De Novo	Fenotipo similar a Rett, espasmos infantiles	Niñas
SLC2A1	Deficiencia del transportador de Glucosa tipo 1	De Novo Dominante Recesiva	Hipoglucorraquia Microcefalia Convulsiones Crisis de ausencias tempranas Epilepsia mioclonica-astatica	Ambos
SCN1B	Síndrome Epiléptico GEFSt Epilepsia Micológica Astática o Severa de la infancia (EMSI) Epilepsia del Lóbulo Frontal	Cromosoma 19q13 Dominante	Convulsiones Febriles simples o Complejas Típicas tipo tónico-clónico generalizadas	Niños y Niñas
KCNQ2	Convulsiones Neonatales Familiares Benignas (CNFB)	Cromosoma 20q13.3	Crisis Generalizadas tónico-clónicas con manifestaciones focales	Recién nacidos Ambos sexos 2 o 3 día de vida
CLCN2	Síndromes epilépticos generalizado clásico. Epilepsia mioclonica juvenil Epilepsia generalizada tónico-clonica	Cromosoma 3q26	Ausencia tónica de la niñez Ausencia juvenil Crisis al despertar	Ambos
CHRNA 4 Y CHRN2	Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal (EADNLF)	Cromosoma 20q Autosómico dominante	Episodios motores complejos, nocturnos no se pierde la conciencia -Automatismos -Posturas bizarras -Gritos Retraso mental. Convulsiones febriles puras.	Ambos
LGII	Epilepsia autosómica dominante parcial del lóbulo temporal	Cromosoma 10q24	Aura, ruido como de un timbre o de un motor fuerte, pérdida de la conciencia y convulsiones generalizadas. Convulsión tónico- clónica generalizada.	8-19 años.

	con hallazgos auditivos. (EADPLTHA) (poco frecuente)			
--	--	--	--	--

Tabla 1. Fuente propia tomada y modificada de la referencia.^{23,22,24}

GEN	MECANISMO	PROTEÍNA	ALTERACOOÓN CELULAR
SCN1B	Mutación en el cromosoma 19q13	Subunidad α -1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje Inactivación de los canales de sodio sea más lenta.	Persistencia indebida de corrientes de sodio hacia el citoplasma. Y la despolarización de la membrana y por lo tanto a su correspondiente hiperexcitabilidad.
CLCN2	Mutación en el gen GABRG2	Canales de calcio disparados por voltaje tipo 2	Mantener las concentraciones basales de cloro intracelular necesarias para que pueda ocurrir la actividad inhibitoria del neurotransmisor GABA
CHRNA4 y CHRNB2	Mutación en el cromosoma 20q	Subunidades α -4 y α -2 y del receptor nicotínico neuronal para acetilcolina	No es muy clara, aunque los estudios funcionales parecen sugerir una pérdida en la función de los receptores mutantes, ya sea directa o a través de su activación alostérica por calcio.
CACNA1H	Cambios propiamente mutacionales sino también polimórficos en dichos genes.	Subunidad α -1H de los canales de calcio dependientes de voltaje. Los canales de calcio tipo T (activados por bajos voltajes	En las neuronas talámicas, lugar donde parecen ejercer una mediación importante en la tendencia al disparo espontáneo de las neurona

Tabla 2 .Se describen sitios específicos donde llevan a cabo los mecanismo de expresión de algunos genes

Fuente propia.^{21,22,23,24}.

2.2 Factores de riesgo

Estudios epidemiológicos han demostrado que la epilepsia tiene un factor hereditario. El riesgo de desarrollar epilepsia para los descendientes de padres con epilepsia es alrededor de 2.4-4.6%. Esto es 2-4 veces mayor que el riesgo de la población general y el riesgo es mayor para hijos de padres con epilepsias generalizadas de origen genético.

El tipo de crisis epiléptica también es un factor importante en la determinación de riesgo. Los padres con crisis mioclónicas tienen un 4-8% y tal vez sus hijos sean afectados. El riesgo de epilepsia es 5-9% para la descendencia de padres con crisis de ausencia.⁸

2.2.1 Incumplimiento del tratamiento

La primera causa es el abandono de la medicación o el olvido de las tomas. La medicación antiepiléptica debe tomarse de forma regular y a las horas prescritas ya que el medicamento tiene una vida media en la sangre y debe cubrir las veinticuatro horas del día. Los medicamentos se deben tomar preferentemente con las comidas para obtener una buena tolerancia gástrica y una absorción más lenta.

2.2.2 Falta de sueño

La disminución del número de horas de sueño habituales en la persona con epilepsia puede favorecer la aparición de crisis epilépticas, sobretodo en casos de Epilepsia Generalizadas Idiopáticas. No en vano, la privación de sueño se suele utilizar como mecanismo para aumentar la rentabilidad de los registros EEG.

Las crisis pueden ocurrir tras una noche sin dormir o después de un periodo prolongado sin dormir bien.

Si se retrasa el horario de acostarse debe igualmente retrasarse el horario de levantarse. En algunas personas el cambio de ritmo de sueño puede provocar crisis a pesar de dormir suficientes horas.

Las personas con trabajo nocturno continuado, deben acomodar el sueño a su horario laboral, procurando dormir todos los días igual número de horas y acostarse a la misma hora.⁵

2.2.3 Alcohol

El consumo de alcohol puede aumentar la frecuencia de crisis en pacientes epilépticos de tres formas diferentes:

1. Aumentando la excitabilidad de las neuronas y, por tanto, haciendo más fácil que se den las condiciones necesarias para convulsionar.
2. Alterando el patrón de sueño fisiológico (que es uno de los factores desencadenantes de las crisis epilépticas más reconocidos).
3. Interaccionando con la medicación antiepiléptica, a la que puede no dejar ejercer su función.

Esta facilitación de la ocurrencia de crisis por consumo de alcohol es mayor en algunos tipos de epilepsias, como las Epilepsias Generalizadas Idiopáticas.

Pero también es cierto que incluso en personas no epilépticas, que consumen alcohol en exceso, puede llegar a producir una crisis epiléptica, generalmente en el periodo de abstinencia.

Es posible que pequeñas cantidades de alcohol no induzcan crisis en algunas personas con epilepsia pero si pueden provocarlas en otras más susceptibles.

Por otro lado el alcohol puede potenciar el efecto sedante de algunos fármacos antiepilépticos como fenobarbital o benzodiazepinas.

Por estos motivos las personas con epilepsia deben evitar el consumo de alcohol.⁷

2.2.4. Fiebre

La fiebre alta puede desencadenar crisis convulsivas en cualquier paciente epiléptico, pero con mayor frecuencia en niños y ancianos. Los estudios disponibles en niños destacan la presencia de un cuadro febril como desencadenante de crisis en un porcentaje de hasta el 32%, apuntando a la posibilidad de que este sea el factor desencadenante más frecuente en la población infantil.

Se debe bajar la fiebre lo antes posible, para evitarlas.⁵

2.2.5. Drogas

La mayoría de las drogas, sobre todo aquellas estimulantes como cocaína, éxtasis, anfetaminas, heroína, etc., pueden causar crisis epilépticas en pacientes que estaban controlados o aumentar su frecuencia. También pueden inducir crisis las sustancias adulterantes que se añaden con frecuencia a dichas drogas.

Por otro lado las drogas pueden tener impredecibles y peligrosas interacciones con la medicación antiepiléptica.⁸

2.2.6. Estrés

El estrés es un estado subjetivo y altamente individualizado de tensión mental o emocional. Más del 80% de las personas con epilepsia informan que el estrés emocional es un precipitante de las crisis.

Las emociones intensas o los estados de estrés no causan por si solos crisis epilépticas pero pueden actuar como factores desencadenantes de crisis en las personas que padecen epilepsia, especialmente cuando se asocian a cansancio o alteración del ritmo de sueño.⁶²

El estrés emocional agudo puede precipitar crisis y algunas personas informan que pueden prever la aparición de las crisis horas después de circunstancias estresantes, especialmente cuando experimentan cambios de humor preictales como síntomas prodrómicos de las crisis.

Es conveniente evitar las situaciones de estrés y pueden ser útiles las técnicas de relajación.

En los periodos de estrés es muy importante evitar la falta de sueño o el olvido de una dosis de medicación.⁵

2.2.7. Destellos luminosos

Las luces intermitentes son un desencadenante bien establecido de crisis epilépticas en un grupo concreto de epilepsias a las que se llama epilepsias fotosensibles.

Esto quiere decir que sus crisis pueden ser provocadas por luces parpadeantes. Son más frecuente con destellos de una frecuencia de 5 a 30 por segundo. Pueden producirlo fenómenos naturales como el sol a través de los árboles o artificiales como las luces de las discotecas, tubos fluorescentes, pantalla de la televisión, vídeo juegos y ordenadores; también las telas de rayas pueden provocar crisis en las personas con epilepsia fotosensible.

Estas personas con epilepsia fotosensible son fáciles de identificar a través del estudio electroencefalográfico realizado con descargas lumínicas intermitentes.⁶

2.3 Factores Etiológicos

El estudio de toda epilepsia se centra en su clasificación desde el punto de vista sindrómico y etiológico para poder adoptar la terapéutica más adecuada en cada caso. Es importante tener en cuenta, que en casi la mitad de los pacientes, principalmente los de edad más temprana, después de realizar las pruebas complementarias de rutina, no se llega a ver ninguna lesión cerebral o alteración en las pruebas analíticas, lo cual lleva a emplear los términos de idiopática y criptogénica o probablemente sintomática. El primer caso se emplea cuando se supone una base genética, y el segundo cuando a pesar de todas las pruebas de imagen negativas, no se encuentra ningún hallazgo.⁵

Etiologías más frecuentes de las crisis epilépticas:

FACTORES PRENATALES	FACTORES PERINATALES	FACTORES POSTNATALES
De causa materna - Alteración en Coagulación - Autoinmunidad - Pre/Eclampsia - Infección - Tóxicos - Traumatismos Metabólicos - Encefalopatía hipóxica - Hipoglucemia severa Hiperbilirrubinemia mantenida - Otras metabolopatías: urémica hepática Metabólicos - Intoxicaciones - Hipoglucemia severa mantenida - Otras metabolopatías: urémica hepática	- Malformaciones - Crecimiento intrauterino retardado (CIR) - Alt. líquido amniótico Estructural - Traumatismo Craneal - Hemorragia intracerebral Estructural - Traumatismo Craneal de causa Placentaria - Trombosis à isquemia - Prematuridad - Infección durante el parto - Infecciones - Crisis comiciales descontroladas	-Hipoglicemia -Hospitalización mayor de 7 días -Hipoxia -Síndrome de dificultad respiratoria del RN -Ictericia -Succión débil -Hemorragia Interventricular -Llanto débil -Crisis neonatales Mielomeningocele -Retardo del crecimiento intrauterino -Paro respiratorio -Sepsis temprana

Tabla 3. Se describen los factores etiológicos. Fuente propia.^{5,6,7,8}

Se han hecho numerosos estudios descriptivos sobre las causas de epilepsia en relación a la edad de aparición. Las epilepsias pueden ser idiopáticas, debidas en la mayoría de los casos a condicionantes genéticos (canalopatías) o defectos en el desarrollo cerebral; o bien, adquiridas, es decir, producidas por una causa identificable, ya sea estructural (lesión de origen vascular, tumoral o traumatismo craneoencefálico), metabólica (hipocalcemia, hipoglucemia), tóxica (drogas) o infecciosa (encefalitis virales, bacterianas o micóticas).

Además, una crisis epiléptica puede desencadenarse por estímulos luminosos, sonoros, estrés, fiebre; o bien, tener su origen en la muerte neuronal originada por las propias crisis epilépticas en una región cerebral. En ellos se puede ver como existe una clara variación etiológica con ésta. Destacar en neonatos y menores a 1 año causas estructurales, infecciosas o metabólicas graves; en niños mayores a 5 años y hasta los 18 las causas idiopáticas; y cómo según aumenta la edad, aparecen el consumo o abstinencia de tóxicos, los TCE, tumores, y finalmente los eventos vasculares.⁷

Capítulo III Epilepsia

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más antiguas del mundo. Durante muchos años fue considerada una enfermedad divina, mágica y mística, ya que se decía que las personas con epilepsia estaban poseídas por los dioses. Una de las primeras descripciones documentadas de una crisis convulsiva se realizó hace más de 3.000 años en Mesopotamia y se atribuyó al Dios de la Luna. Años más tarde, Hipócrates rechazó la causa divina de la enfermedad y la atribuyó al exceso de flema en el cerebro. No hubo ningún avance más hasta la década de 1870, cuando un grupo de investigadores detectaron la actividad cortical de animales durante las crisis convulsivas. En 1929, Berger descubrió las señales eléctricas de la corteza cerebral mediante la electroencefalografía. Algunos ejemplos de personas que tuvieron epilepsia son: Hércules, Alejandro Magno, Julio César, Paracelso, Teresa de Jesús, Isaac Newton, Vincent Van Gogh, Vladimir Ilich Lenin, Albert Einstein, Juana de Arco y Napoleón Bonaparte.²

La epilepsia se define conceptualmente como un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas.³El término crisis (“seizure”) se define como una descarga eléctrica anormal en el cerebro que causa la alteración de la conciencia, la sensibilidad y el comportamiento.⁹

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes y gracias al desarrollo de diversas ciencias como la fisiología, bioquímica y farmacología, se han producido grandes avances en el conocimiento de esta enfermedad y su tratamiento. Sin embargo, en los países menos desarrollados, las crisis epilépticas siguen suponiendo un importante problema para quien las padece.¹⁶



Figura 4: Jeroglífico Egipcio ubicado en el Museo Alemán de la Epilepsia en Kork . Nombre dado a la epilepsia por el antiguo Egipto: "nesejet", que se traduce como "peligro procedente de Dios".⁴⁶

John H. Jackson Definió a la epilepsia como "una descarga súbita, rápida y excesiva de las células cerebrales".²⁶ La epilepsia tiene su origen en unos cambios breves y repentinos del funcionamiento del cerebro. Por esta razón, se trata de una afección neurológica, causado por una descarga neural excesiva y temporal. Se presenta movimientos involuntarios, trastornos psíquicos y sensoriales o de la conciencia y alteraciones del sistema nervioso autónomo. Ángel Fabricio Valarezo Coronel. Los síntomas que presente una persona durante una crisis epiléptica dependerán entonces de la o las zonas del cerebro que estén siendo afectadas por la descarga.¹²

La epilepsia afecta tanto al paciente como a la familia, los amigos y el entorno escolar y laboral. La actitud hacia la enfermedad está cambiando, lo que refleja una sociedad más informada, hoy en día es una enfermedad que puede estigmatizar y discriminar. Por ello, la OMS, la Liga Internacional contra la Epilepsia, y la Oficina Internacional para la Epilepsia, están llevando a cabo una campaña mundial que tiene como objetivo proporcionar a la sociedad mejor

información y mayor sensibilización sobre la epilepsia, y hacer un esfuerzo por mejorar la atención y reducir el impacto de la enfermedad.¹

La ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) propone en 2014 nueva definición: La Epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas) separadas más de 24 horas entre sí.
2. Una crisis no provocada (o refleja y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) tras la aparición de 2 crisis no provocadas
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad ,que han superado la edad correspondiente ;o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los últimos 10 años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los últimos 5 años. ¹³

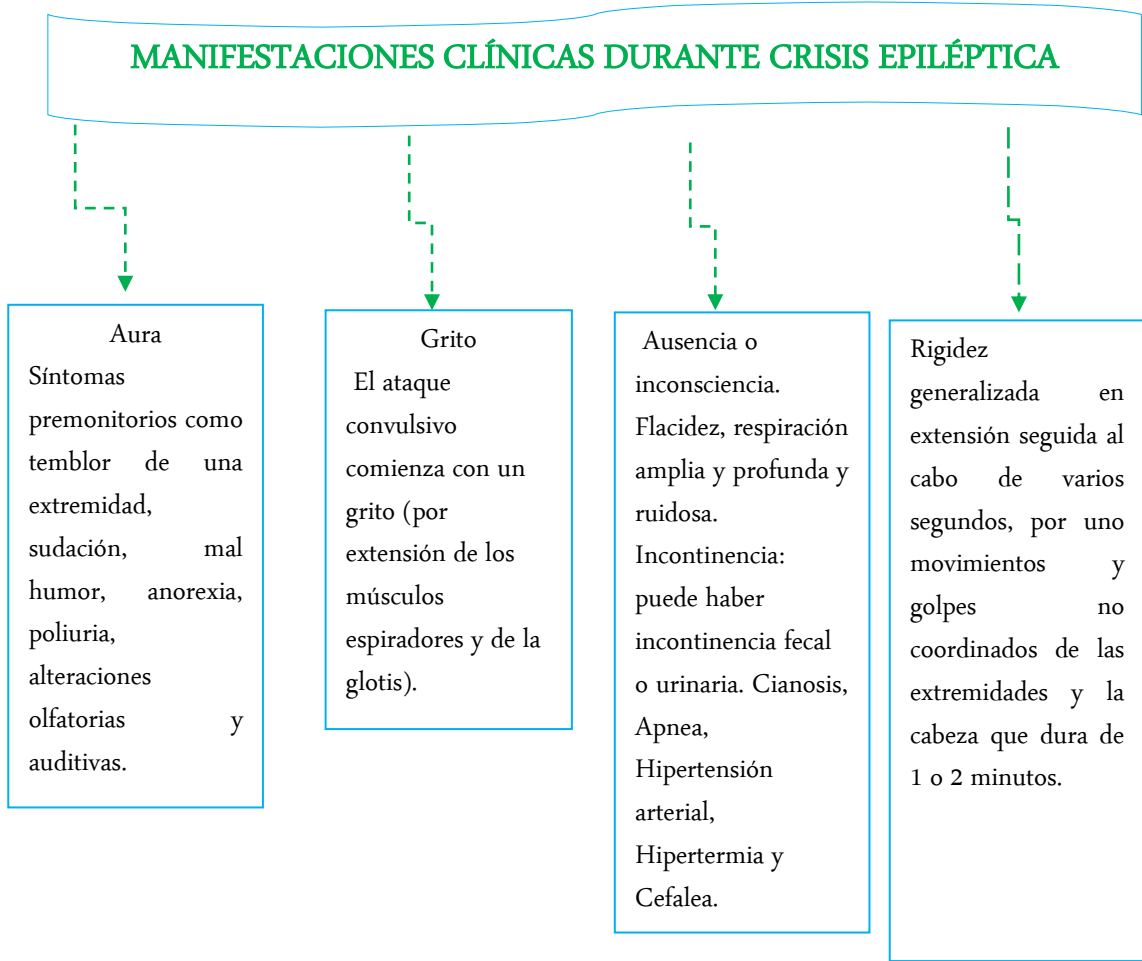


Figura 5. Manifestaciones clínicas durante una crisis epiléptica. Fuente propia. ¹¹

3.1 Clasificación y cuadro clínico

La clasificación de acuerdo al inicio de la crisis tiene una base anatómica, mientras que la clasificación de acuerdo al nivel de conciencia tiene una base comportamental, justificada a través de la importancia práctica de la alteración del nivel de conciencia. Ambos métodos de clasificación están disponibles y pueden ser usados en conjunto. Una breve detención del comportamiento al comienzo de una crisis a menudo es imperceptible, por lo que no es utilizado como un clasificador a menos que sea dominante durante toda la crisis.

El clasificador más antiguo (anatómico) no será necesariamente la característica comportamental más significativa de una crisis.⁴⁵

Una crisis puede comenzar con miedo y progresar a una vigorosa actividad clónica focal que provoque una caída. Esta crisis seguirá siendo una crisis focal emocional (con o sin conciencia alterada), pero la descripción en texto libre de las otras características sería de gran utilidad. El nombre de una crisis focal puede omitir mencionar el nivel de conciencia cuando éste no sea aplicable o bien sea desconocido.¹³

De este modo, se clasifica la crisis directamente de acuerdo a las características de inicio motoras o no motoras. Los términos de inicio motor o de inicio no motor pueden omitirse cuando un término subsiguiente genere un nombre que no sea ambiguo para la crisis. La clasificación de una crisis individual puede detenerse en cualquier nivel de clasificación: una “crisis de inicio focal” o “inicio generalizado”, sin otro descriptor, o una “crisis focal sensorial”, “crisis focal motora”, “crisis focal tónica” o “crisis focal con automatismo” y así sucesivamente. Se permiten descriptores adicionales, y su uso puede depender de la experiencia y los propósitos de la persona que clasifica la crisis. Los términos de inicio focal y de inicio generalizado tienen el propósito de agrupar. Ninguna inferencia es hecha en que cada tipo de crisis existe en ambos grupos; incluir crisis de ausencia en la categoría de inicio generalizado no implica la existencia de crisis “focal tipo ausencia”.¹²

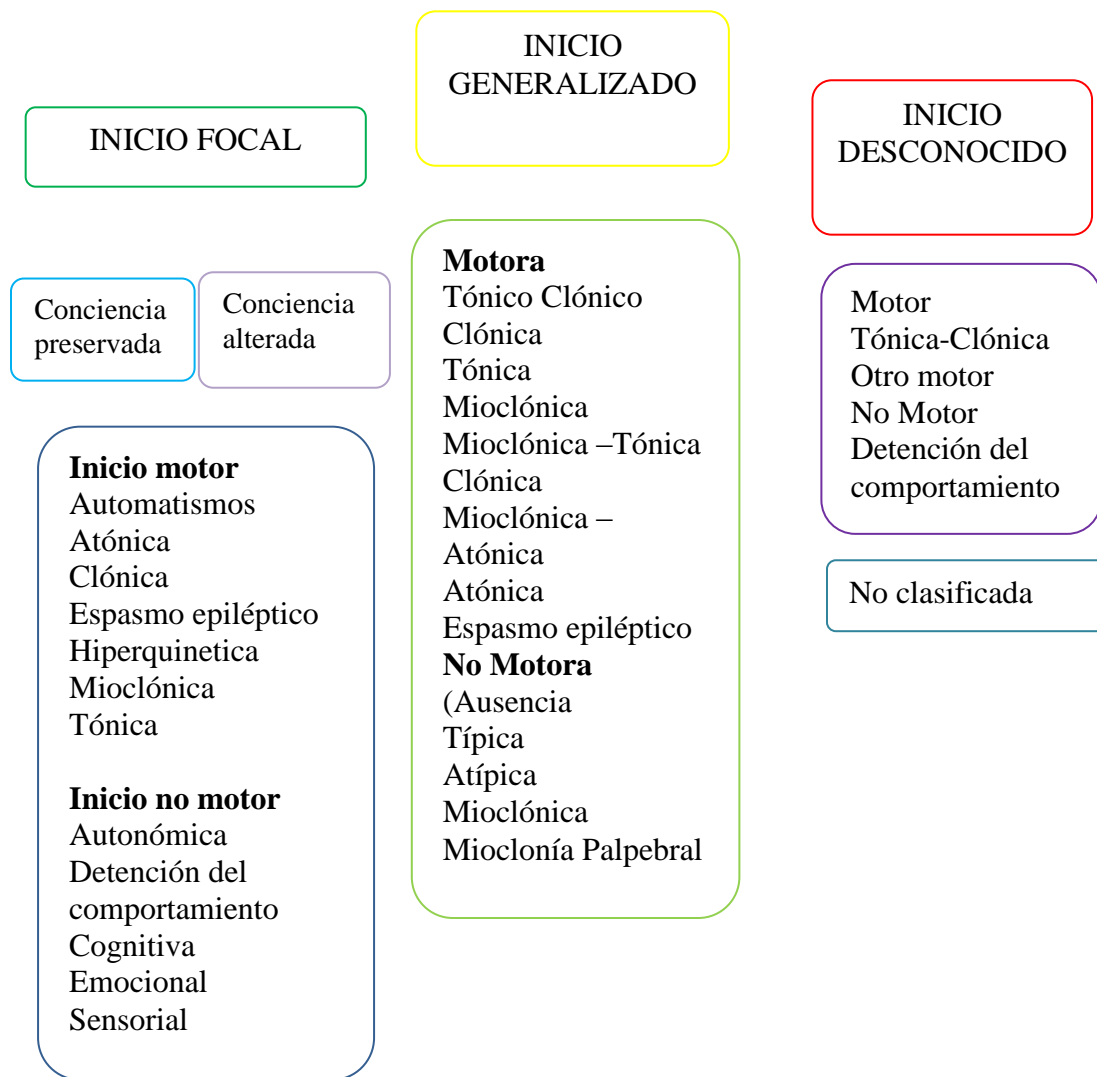


Figura 6. Clasificación Operacional Extendida de los tipos de crisis, ILAE 2017. Conservar el nivel de conciencia quiere decir que la persona tiene conciencia de sí misma y de su entorno durante la crisis. Una crisis focal sin alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial simple. Una crisis focal con alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial compleja, y se refiere a la alteración del nivel de conciencia durante cualquier parte de la crisis. Las crisis focales sin y con alteración del nivel de conciencia, opcionalmente pueden caracterizarse por uno de los síntomas de inicio motor o no motor, reflejando el primer signo o síntoma prominente en la crisis. Las crisis deben ser clasificadas por la manifestación más temprana y prominente, excepto cuando la crisis sea por detención del comportamiento en la cual el cese de actividad es la manifestación dominante durante la crisis. Denominar una crisis focal puede omitir mencionar la alteración del nivel de conciencia cuando este aspecto no es aplicable o no conocido, y en ese caso, se clasificaría la crisis directamente como de inicio motor o no motor. Las crisis atónicas y los espasmos epilépticos usualmente no tienen un nivel de conciencia especificado. Las crisis cognitivas implican alteración del lenguaje y otras funciones cognitivas con manifestaciones positivas como el déjà vu, alucinaciones, ilusiones o distorsiones de la percepción. Las crisis emocionales involucran ansiedad, miedo, alegría, y otras emociones, o apariencia de afecto sin emociones subjetivas. Una ausencia es atípica porque el inicio y culminación son lentos o hay cambios significativos en el tono lo cual es respaldado por el registro de la descarga atípica punta-onda lenta en el EEG. Una crisis puede estar en la categoría de no clasificada debido a inadecuada información o imposibilidad de ubicarla en las otras categorías de tipos de crisis. En el artículo que incluye términos y glosario se enumeran las definiciones y otros tipos de crisis y descriptores. El grado de alteración del nivel de conciencia usualmente no está especificado. Debido a información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis.¹

3.2 Métodos auxiliares para el diagnóstico

El diagnóstico de epilepsia se establece fundamentalmente a través de una historia clínica minuciosa. Dado que generalmente el médico no puede observar las crisis epilépticas tiene que basarse en la descripción realizada por el paciente y testigos.

Además de la historia clínica, y de la exploración física y neurológica, se realizan algunas pruebas complementarias como análisis de sangre, electroencefalograma y pruebas de imagen como la TAC y la resonancia magnética craneal, estudio genético. Todo ello nos permite establecer además del diagnóstico de epilepsia, identificar el tipo de síndrome epiléptico, y en algunos casos, la causa de la epilepsia.³⁴

3.2.1 Análisis generales de sangre

Son pruebas complementarias básicas que se realizan prácticamente en la evaluación de cualquier enfermedad para descartar otras enfermedades, sobre todo antes de iniciar tratamiento con fármacos anti epilépticos.³⁴

El estudio de laboratorio básico debe incluir iones (sodio, potasio, calcio, magnesio), paratohormona, glucemia, perfil hepático, estudio tiroideo y estudio de la función renal.⁵

Para diagnosticar y monitorizar la epilepsia, determinar el tipo(s) de crisis que padece la persona afectada, identificar situaciones subyacentes que puedan causar las crisis como tóxicos, infecciones, abstinencia a drogas o alcohol, fiebre (en niños) o diabetes, y diferenciar la epilepsia de otras situaciones que pueden presentar algunos síntomas similares, como un síncope o un accidente vascular cerebral.⁶⁰

iones: Tanto la hipo como la hiponatremia pueden ser causa con crisis epilépticas que habitualmente aparecen en un paciente con otros síntomas como alteración del nivel de conciencia u otros síntomas sistémicos. Es importante detectarla porque el tratamiento de las crisis es la corrección del sodio. También las alteraciones del calcio, hipo o hipercalcemia pueden provocar crisis, que se controlan al normalizar los niveles de calcio. El hiperparatiroidismo, puede causar también crisis pero suelen existir otros síntomas y signos asociados, que hacen sospechar el diagnóstico. Las alteraciones en la glucosa, tanto la hipo como la hiperglucemia son causa frecuente de crisis, que también suelen estar asociadas a otros síntomas como alteración del nivel de conciencia o focalidad neurológica y se resuelven con la corrección de la glucemia.

La insuficiencia hepática o renal así como las alteraciones en la función tiroidea (sobre todo el hipertiroidismo) también pueden ser causa de crisis, que se resuelven con la normalización de la función alterada.⁵

En el caso de la patología tiroidea, debemos considerar la Encefalitis de Hashimoto, que suele causar mioclonías multifocales y otras crisis epilépticas así como alteraciones cognitivas y episodios de déficit neurológico focal. Para el diagnóstico de esta entidad no basta con la función tiroidea, que puede ser normal, sino que debemos solicitar anticuerpos anti tiroideos que aparecen elevados.⁵⁹

3.2.2 Electroencefalograma

Un electroencefalograma (EEG) es un estudio que detecta la actividad eléctrica del cerebro mediante pequeños discos metálicos (electrodos) fijados sobre el cuero cabelludo. Las células del cerebro se comunican a través de impulsos eléctricos y están activas todo el tiempo, incluso mientras duermes. Esta actividad se manifiesta como líneas onduladas en un registro electroencefalográfico.

La información que genera el electroencefalograma (EEG) es compleja. Por lo tanto debe organizarse de tal manera que se facilite el análisis visual. Es crucial una aproximación sistemática al registro de EEG, en especial para el neófito en EEG cuando la subjetividad juega una papel de importancia en la que se tiende a favorecer la sobre interpretación.³⁵

1. Diagnóstico de epilepsia en un paciente que ha sufrido la primera crisis epiléptica.
2. Caracterizar el tipo de síndrome epiléptico.
3. Localización del foco epiléptico.

Sin duda es una de las principales armas diagnósticas en epilepsia, aunque tiene limitaciones.³⁴



Figura 7. Figura que muestra las ondas mostradas en el electroencefalograma de una crisis epiléptica. Estos hechos pueden identificarse en el electroencefalograma (EEG), utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. En él la despolarización paroxística de las neuronas se traduce en ondas de alta frecuencia denominadas puntas, mientras que el freno impuesto por las neuronas inhibitoras se observa en ondas de frecuencia lenta.²⁵

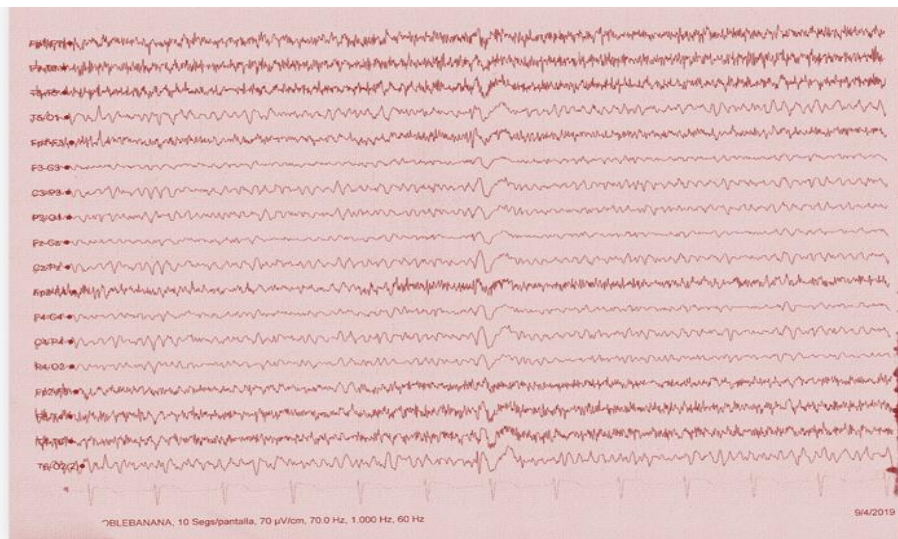



Figura 8. EEG de una paciente del INNN (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía).⁴⁴


INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
 Departamento de Neurofisiología Clínica
 Electroencefalograma
 Lic. San. 04 AM 0913012

Interpreta: Dra. MC Fernández, Dr. Moreno, Dra. Ventura, Dr. Bautista.
Solicita estudio: Dr (a). Reinhard Janssen Aguilar

Ficha del paciente

Paciente	[Redacted]	F. Nac.	28/01/1987
Edad	[Redacted]	Género	Femenino
Lateralidad	Diestra	Procedencia	Consulta Externa
Diagnóstico	Probable epilepsia		
Medicación	Sin medicamento		
Historia	Crisis que inician con supravversión de la mirada, flexión del cuello, pérdida de la consciencia, rigidez generalizada, movimientos sobre su propio eje con duración de 3 minutos y postictal de somnolencia.		

Información del estudio

Fecha	04/09/2019	Estudio	1435/19
FUC	20/08/2019	Registro #	Sin registro
Electrodos	Sistema 10-20	Técnico	Ricardo Varela

Descripción EEG

Registro de paciente en vigilia, en el cual se muestra una actividad de base en rango alfa de 8 a 9 Hz, con una amplitud de 45 a 50 μ V, sincrónico, simétrico, con adecuada integración del gradiente anteroposterior. Durante el registro se observaron escasos brotes de ondas agudas, complejos punta onda lenta y onda aguda onda lenta en región frontotemporal derecha con conducción de volumen a región frontotemporal contra lateral. Adicionalmente se registraron artefactos de movimiento ocular, de parpadeo, muscular y de deglución.

Hiperventilación



¿Se realizó HV?	Si	Duración HV	3 minutos
Calidad	Adecuada	Reactividad	Si
Comentarios	-		

Fotoestimulación

¿Se realizó	Si	Simetría	Si
Conducción	Si		
Comentarios	-		

Interpretación

EEG digital en vigilia ANORMAL por la presencia de leve actividad epiléptica focal en región frontotemporal derecha.

Dra. María del Carmen Fernández González Aragón CP 2620125 / Dr. Erick Bautista Ángeles CP.: 7128181



Departamento de Neurofisiología Clínica E-mail: neurofisio@innn.edu.mx 5606 3822 ext 1014 y 1015

Figura 9. Interpretación de EEG presentado en la fig. 9 de un paciente del INNN.⁴⁴

Las limitaciones del EEG entre crisis pueden ser normales, por lo cual no es necesario un EEG patológico para diagnosticar epilepsia. La rentabilidad (posibilidad de ver anomalías epileptiformes) es variable según el tipo de epilepsia, del momento de realizar, de la medicación y de otros factores.

El 5% aproximadamente de la población puede tener un EEG anormal sin padecer ningún tipo de epilepsia, por lo cual por si solo un EEG anómalo no constituye un diagnóstico de epilepsia. Para diagnosticar epilepsia es necesario que esa persona haya tenido crisis epilépticas.³

3.2.3 Métodos Genéticos

Las causas de la epilepsia son diversas, aproximadamente un 40% de los casos son de origen genético. La epilepsia puede ocurrir como parte de un espectro clínico que está asociado con un síndrome genético.

El análisis genético se realiza mediante un enriquecimiento de las regiones de interés y posterior secuenciación mediante Secuenciación Masiva o “Next Generation Sequencing” (NGS). Las regiones estudiadas son las zonas codificantes y regiones intrónicas adyacentes. Esta prueba aporta al paciente un diagnóstico precoz, que en casos infantiles es de vital importancia, ya que la toma de decisiones terapéuticas tempranas puede hacer que el deterioro cognitivo del paciente se retrase. Un mejor tratamiento farmacológico y, con ello, un mejor pronóstico y evolución. Establecer la segregación familiar de la mutación y ofrecer un consejo genético familiar adecuado.⁴⁴

Algunos institutos ofrecen paneles de epilepsia mediante secuenciación masiva como el caso de INVITAE Sede San Francisco California que trabaja junto con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en México en seguida se muestra un ejemplo de un estudio Genético:⁴²

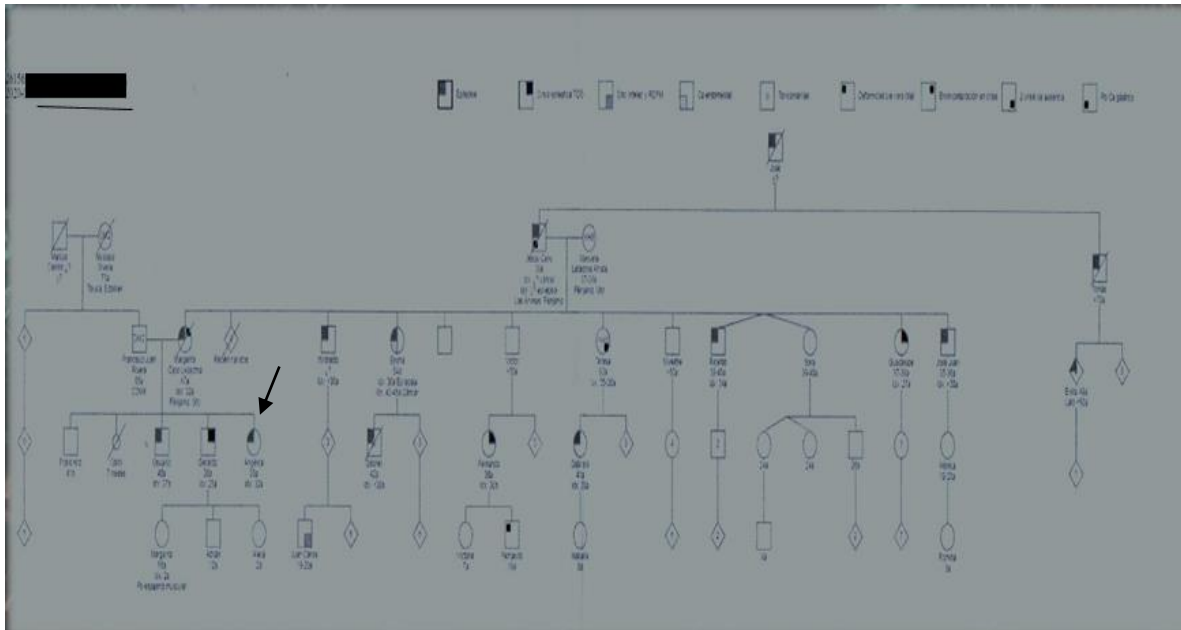


Figura 10: Estudio genético realizado a una paciente de INNN en el cual se muestra un diagrama que señala con cuadros negros las personas afectadas por Epilepsia en una familia mostrando 4 generaciones; por consiguiente se manda una prueba genética para su análisis y así conocer los genes que a lo largo de los años ha venido alterando las generaciones más recientes.⁴³

Panel primario (146 genes)

ADSL, ALDH5A1, ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ATP1A2, ATP1A3, ATRX, BRAT1, C12ORF57, CACNA1A, CACNA2D2, CARS2, CASK, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA, CL2, CHN2, CHRN2, CHRNA, CL2, CHN2, CHRNA2, CHN2, CHRNA2, CHRNA2, CHN2, CLN6, CLN8, CNTNAP2, CSTB, CTSD, DEPDC5, DNAJC5, DNM1, DOCK7, DYRK1A, EEF1A2, EFHC1, EHMT1, EPM2A, FARS2, FOLR1, FOXG1, FRRS1L, GABBR2, GABM, GAB, GAB, GAB, GAB, GAB2, GLRA1, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, HNRNPU, IER3IP1, IQSEC2, ITPA, JMJD1C, KANSL1, KCNA2, KCN81, KCN1, KCN1, KCN1, MBD5, MECP2, MEF2C, MFSD8, MTOR, NEDD4L, NEXMIF, NGLY1, NHLRC1, NPRL3, NRXN1, PACS1, PCDH19, PIGA, PIGN, PIGO, PLCB1, PNKD, PNKP, PNPO, POLGLE, PRT1, PRT1, PRT1, PRT1, PRT1, PURA, QARS, RELN, ROGDI, SATB2, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN9A, SERPINI1, SGCE, SIK1, SLC12A5, SLC13A5, SLC19A3, SLC25A12, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SLC6A8, SLC9A6, SMC1A, SNX27, SPATA5, SPTAN1, ST3GALS, STRADA, STX1B, STXB1, SYN1, SYNGAP1, SYNJ1, SZT2, TBC1D24, TCF4, TPK1, TSC1, TSC2, UBE3A, WDR45, WWOX, ZDHHC9, ZEB2

Gene PTEN adicional (1 gen)

PTEN

Genes complementarios de evidencia preliminar para la epilepsia (35 genes)

ABAT, ARHGEF15, ATP6AP2, CACNA1H, CACNB4, CASR, CERST1, CNTN2, CPA6, DIAPH1, FASN, GABRD, GAL, GPHN, KCNA1, KCND2, KCNH5, KPNA7, LMNB2, NECAP1, PIGG, PIQ, PIK3AP1, PRDM8, PRICKLE2, RBFOX1, RBFOX3, RYR3, SCNSA, SETD2, SLC35A3, SNAP25, SRPX2, ST3GAL3, TBL1XR1

Complemento RANBP2 Gene (1 gen)

RANBP2

Gene adicional de FLNA (1 gen)

FLNA

Genes complementarios para la encefalopatía por glicina (3 genes)

AMT, GCSH, GLDC

Figura 11. Panel Genético realizado por INVITAE DIAGNOSTIC. Se muestra la secuenciación masiva de genes asociados a epilepsia y su posible origen; tomado de la paciente que se muestra en la figura 12 .⁴²

GENES	SINDROME	HERENCIA	FENOTIPO	MECANISMO	ALTERACIÓN CELULAR
LG11	Epilepsia autosómica dominante parcial del lóbulo temporal	Cromosoma 10q24	Aura, ruido como de un timbre o de un motor fuerte, pérdida de la conciencia y convulsiones generalizadas.	Proteína, cuya función exacta también se desconoce	Afectado por aberraciones cromosómicas en células de glioblastomas multiformes
DEPDC5	Epilepsia familiar parcial con focos variables	Cromosoma 22q12.2-q12.3	Convulsiones tónico-clónicas. Comenzando parcialmente y luego se convierten en convulsiones generalizadas.	Codifica proteínas para formar del complejo GATOR1 que bloquea la vía mTOR mediante la inhibición de la actividad del complejo mTORC1	En el cerebro motor regula procesos como el crecimiento, desarrollo y plasticidad de las neuronas.
GABRD	Epilepsia Generalizada	Cromosoma 1p36.33	Epilepsia Generalizadas Con convulsiones febriles	El receptor GABA-A y hay cinco tipos de subunidades: alfa, beta, gamma, delta y rho. Este gen codifica la subunidad delta.	Actúa en los receptores GABA-A.
PIGG	Wolf-Hirschhorn	Cromosoma 4p16.3	Discapacidad intelectual, hipotonía y convulsiones de inicio temprano	Codifica una enzima implicada en la biosíntesis de ancla de glicosilfosfatidilinositol.	La proteína codificada, que se localiza en el retículo endoplásmico, está involucrada en la transferencia de fosfato de etanolamina a manosa 2 de la especie H7 de glicosilfosfatidilinositol para formar la especie H8.

Cuadro que muestra genes tomados del panel genético de INVITAE DIAGNOSTIC con su respectiva interpretación .Fuente propia^{21,22,23,60}

3.2.4 TAC (tomografía axial computarizada) de cráneo

En las últimas décadas, las modalidades diagnósticas desarrolladas y aplicadas al estudio del sistema nervioso han permitido obtener información estructural y funcional, cada vez más depurada. Entre las modalidades diagnósticas existentes actualmente tenemos: la tomografía computarizada (TC).⁴¹

La RM es la modalidad diagnóstica de elección en el estudio del paciente con epilepsia. Sin embargo, la TC puede ser un método alternativo de estudio, en paciente que por alguna razón no pueden ser estudiados mediante RM por ser claustrofóbicos, tener marcapasos o requerir algún tipo de atención continua. Así, también se benefician con TC pacientes con posibles hematomas intracraneales agudos, fracturas asociadas y como complemento, para identificar calcificaciones o compromiso óseo.²¹ A pesar de esto, la TC puede ser negativa en pacientes con lesiones expansivas pequeñas, esclerosis mesial temporal (EMT), alteraciones del desarrollo cortical, cavernomas, lesiones muy frecuentemente asociadas a epilepsia. Por tanto, y tal como recomienda la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), la técnica de neuroimagen de elección para el estudio de la epilepsia es la RM.⁴²

Se basa en el procesamiento por computador de las imágenes radiológicas.

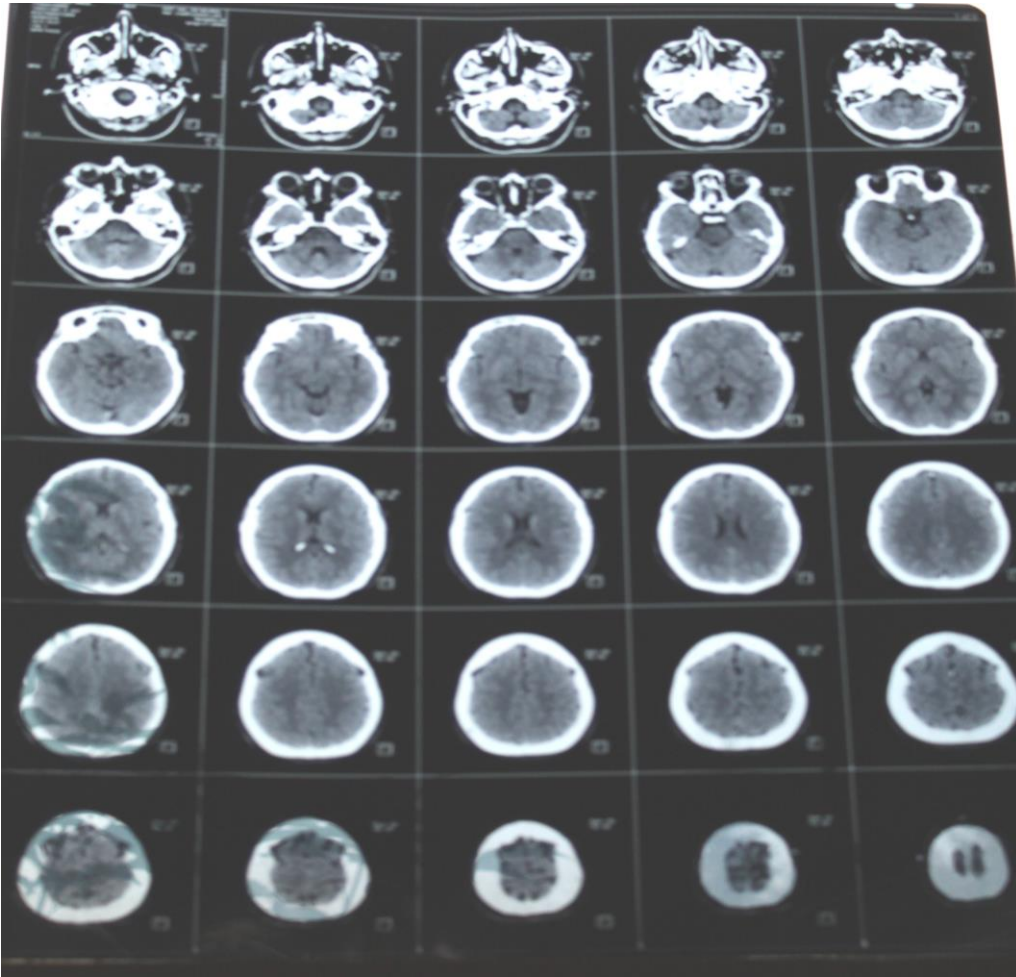


Figura12.TAC de la misma paciente del INNN que se menciona en las figuras anteriores; en este estudio de TAC es posible observar epilepsia en la región frontotemporal derecha.⁴³

Esta prueba se realiza habitualmente cuando es necesario obtener una neuroimagen urgente:

1. Después de la primera crisis epiléptica para descartar enfermedades que requieran tratamiento inmediato.
2. Ocasionalmente en pacientes epilépticos conocidos cuando haya algún cambio con respecto a sus crisis habituales.
3. En pacientes epilépticos conocidos que presentan una nueva crisis de similares características a sus crisis habituales no es preciso realizar ninguna prueba de imagen urgente.³⁴

3.2.5 Resonancia Magnética

Estudiar la estructura y función cerebrales es actualmente un paso fundamental para diagnosticar al paciente epiléptico. La resonancia magnética (RM) estructural es la técnica de imagen que aporta la información más relevante en el proceso diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Sin embargo, esta información depende mucho de la elección de un protocolo adecuado, que consiga una resolución espacial y una relación señal/ruido adecuadas, y un óptimo contraste entre las sustancias blanca y gris. Cualquier lesión que afecte a la sustancia gris cortical de los hemisferios cerebrales puede causar epilepsia. La ILAE (International League Against Epilepsy) recomienda realizar una RM a todo paciente epiléptico.³⁷

También lo recomienda cuando las crisis comienzan en la edad adulta, cuando son de difícil control o han cambiado de patrón. La RM está indicada siempre que exista sospecha de focalidad, aunque existan estudios previos negativos.

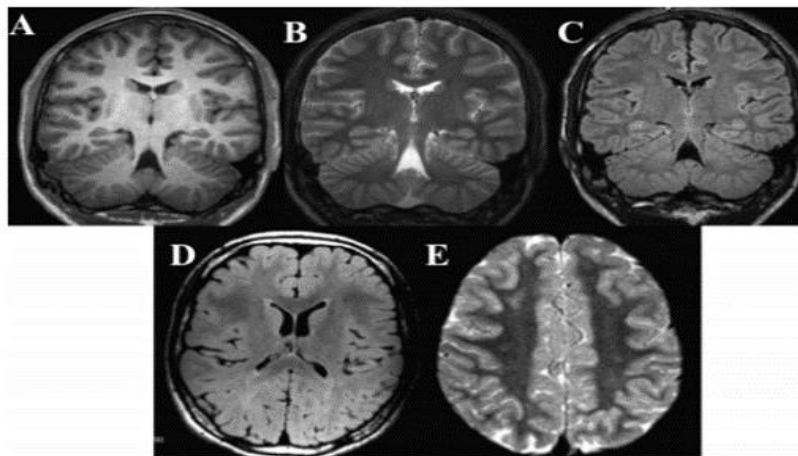


Figura 13. Protocolo de epilepsia, reconstrucción coronal de la adquisición 3D -T1(A), cortes coronales T2,(B) y FLAIR(C), corte axial FLAIR (D) y corte axial T2-EPI (E).³⁶

Además, deben realizarse controles periódicos en lesiones con potencial riesgo de crecimiento o sangrado, independientemente de la clínica. Durante el período de maduración cerebral pueden pasar desapercibidas algunas lesiones, por lo que se

recomienda repetir el estudio una vez completada la mielinización (24-30 meses). En las crisis de inicio, hay que descartar siempre una lesión cerebral. La clínica y la edad del paciente son determinantes para elegir la técnica de imagen. En neonatos, la causa principal de crisis es la hipoxia/isquemia; en adultos, las lesiones traumáticas y los tumores; y en edades avanzadas, los infartos. Aunque la RM es la técnica habitual en el paciente epiléptico, en la urgencia, la tomografía computarizada (TC) tiene un papel importante por su mayor disponibilidad, facilidad de obtención, y su gran sensibilidad para detectar sangrado agudo, lesiones óseas o lesiones expansivas. Por otro lado, las crisis febriles no requieren estudio de imagen, que se reserva para pacientes menores de un año, cuando existan otras alteraciones neurológicas o haya sospecha clínica o electroencefalografía de que el origen sea focal. En pacientes con crisis focales refractarias, definidas como aquellas sin control satisfactorio a pesar del empleo de dos fármacos antiepilépticos (FAE) apropiados, ha de plantearse siempre la posibilidad del tratamiento quirúrgico (de cara a mejorar el control de las crisis y/o la calidad de vida).³⁷

El objetivo fundamental de un estudio estructural en pacientes con epilepsia es conseguir el máximo contraste entre la sustancia blanca (SB) y sustancia gris (SG), además de trabajar con una alta resolución espacial, tanto en el propio corte (matriz de adquisición) como en el espesor del corte, que debe oscilar entre los 0,5-1 mm de los estudios 3D y los 2-4 mm de los estudios 2D. Los imanes más utilizados actualmente son de 1,5 T y con protocolos adecuados resuelven la mayoría de los casos, exceptuando algunas malformaciones sutiles.³⁸

En un estudio de epilepsia, el hipocampo debe evaluarse siempre detalladamente aunque los datos electroclínicos no sugieran una epilepsia del lóbulo temporal. Es necesario hacer cortes coronales perpendiculares al hipocampo, porque son los que aportan más información. Se precisan imágenes de alta resolución en T2, con píxel inferior a 0,5 mm, es decir que en un campo de visión (FOV) de 240 mm la matriz ha de ser de 512 o mayor. Para ello no pueden utilizarse secuencias 3D

porque, con las técnicas actuales, el tiempo de adquisición sería demasiado largo. Se deben utilizar secuencias 2D-fast-SE (también llamadas turbo-SE, dependiendo del modelo de RM) con un espesor de corte de 3 mm. Además, hay que añadir secuencias FLAIR en los mismos planos, buscando más una alteración en el contraste que una alteración en la forma o en la estructura interna del hipocampo. La resolución de los cortes puede ser menor, con matrices de 256 y espesor de corte de 3-4 mm. Las secuencias FLAIR son más sensibles que las secuencias T2 para detectar pequeñas alteraciones de señal, especialmente en áreas adyacentes al líquido cefalorraquídeo.

Hay que estudiar todo el cerebro con una secuencia axial FLAIR (opcionalmente T2) para descartar pequeñas lesiones que causen directamente las crisis, o asociadas a una alteración del hipocampo (lesión dual), con datos similares de los cortes coronales.

En resumen, un protocolo básico de epilepsia incluye secuencias 3D-T1, cortes coronales T2 y FLAIR y cortes axiales FLAIR y T2*.⁴⁰

Los imanes de 3 T tienen la ventaja de aumentar la relación señal/ruido \sim en una proporción casi lineal al aumento del campo y además mejoran el contraste en T2, por lo que es posible aumentar la resolución y el contraste, utilizando tiempos de adquisición similares a los de un protocolo convencional de epilepsia. Es posible aumentar la resolución de las secuencias T2 hasta matrices de 1.024, disminuir el espesor de corte a 1-2 mm en las secuencias 2D y hasta 0,7 mm en las secuencias 3D. Además, la mayor señal permite adquirir secuencias 3D-FLAIR que detectan y delimitan mejor lesiones pequeñas. La utilización de equipos de 3 T para estudiar epilepsias refractarias está limitada por su escasa disponibilidad.³⁹

Capítulo IV Manejo odontológico del paciente con epilepsia

Es importante que el odontólogo conozca las manifestaciones clínicas que se pudieran presentar en un paciente con epilepsia y así mismo tener un protocolo preparado en caso de alguna emergencia de origen epiléptica durante el tratamiento odontológico, cómo ya se mencionó antes.

Los siguientes puntos son de suma importancia para prevenir cualquier circunstancia que pudiera presentarse mediante la consulta odontológica:

1. Debido a las características neurológicas, deberá acudir el paciente siempre acompañado por una persona mayor de edad.
2. Elaboración de historia clínica minuciosamente y actualizarla en cada visita, para minimizar el riesgo de convulsiones en el consultorio odontológico y garantizar el éxito del tratamiento. Sí el paciente reconoce que tiene epilepsia, se sugiere incluir preguntas como: ¿Por cuánto tiempo ha tenido epilepsia?, ¿Qué tipo de crisis tiene?, ¿Con que frecuencia se producen las crisis?, ¿Qué tipo de medicación, en su caso, toma para controlar las crisis?, ¿Cómo empiezan las crisis?, ¿Hay una advertencia al inicio de la crisis?, ¿Se siente cansado o confundido después de la crisis?, ¿Cuándo fue su última crisis?⁵⁰
3. Exploración intrabucal y extra bucal, señalando si existe algo fuera de la normalidad y explicarle al paciente.
4. Elaboración de ruta clínica para cada uno de los tratamientos que se realizarán; siempre y cuando considerando tiempos, y factores de riesgo que pudieran desencadenar una crisis.
5. Así mismo brindar un tratamiento adecuado teniendo en cuenta la interacción de fármacos de uso odontológico con anticonvulsivos.

Es importante tener en cuenta que algunos pacientes epilépticos pueden ocultar su trastorno por temor a ser rechazados, ya que consideran la epilepsia como una enfermedad vergonzosa. En este caso, la información que se solicita en la historia

clínica con respecto a los medicamentos que el paciente consume debe alertar al odontólogo sobre la presencia de la enfermedad.⁵⁰

Las manifestaciones sensitivas pueden presentarse con parestesias, vértigos, afecciones visuales y auditivas. Los síntomas autonómicos se presentan con náuseas, malestar epigástrico, vómitos, sudación, etc. En las manifestaciones psíquicas se presentan: el temor, irritabilidad, depresión, despersonalización, entre otras.²⁶

4.1 Implicaciones odontológicas

Factores que podrían desencadenar una crisis convulsiva:

1. Supresión del tratamiento antiepiléptico habitual.
2. Ansiedad y estrés.
3. Proceso infeccioso intercurrente (proceso febril).
4. Estados fisiológicos (ciclo menstrual).
5. Privación del sueño.
6. Consumo de alcohol o estimulantes.
7. Condiciones Metabólicas (hiperglicemia o hipoglicemia).
8. Deshidratación.
9. Hiperventilación.
10. Luces intermitentes. Ruidos.
11. Trastornos gastrointestinales.
12. Fármacos.⁵¹

4.1.1 Riesgo del paciente epiléptico ante el estrés

Habrá que realizar una interconsulta con el médico tratante para conocer el estado actual de la enfermedad, su estabilidad y los fármacos que está tomando. Deberíamos posponer un tratamiento en aquellos pacientes no controlados, con crisis frecuentes o con factores desencadenantes inmediatos, ya que puede existir el riesgo de que se presenten crisis convulsivas durante la intervención. Así mismo, se deberá evitar aquellos medicamentos que puedan facilitar la crisis, especialmente los de administración intramuscular o intravenosa como narcóticos, simpaticomiméticos o contrastes yodados acuosos. Se considera importante controlar la ansiedad previa al tratamiento y evitar estados de estrés excesivo antes de éste. Es conveniente citarlo en horas de la mañana una vez que haya tomado su medicación, al igual realizar una planificación adecuada del tratamiento, con citas cortas y una analgesia y sedación adecuadas.⁵⁰

Muchas de las situaciones de emergencia médica que podrían presentarse en la consulta odontológica tienen su origen en la ansiedad, el estrés ante los destacan por su frecuencia las situaciones de síncope, hiperventilación, agravamiento de un cuadro de asma y epilepsia.⁴⁹

4.2 Cuadro clínico y posibles complicaciones

En caso de presentarse el aura (signo premonitor) de una crisis convulsiva de tipo tónico-clónica en el consultorio odontológico, se debe colocar al paciente en decúbito lateral o posición estable, en condiciones de no hacerse daño; también se debe insertar un objeto firme pero blando, podría ser un eyector para proteger la lengua de mordeduras.

Si tiene cualquiera de las siguientes características se necesita de ayuda médica:

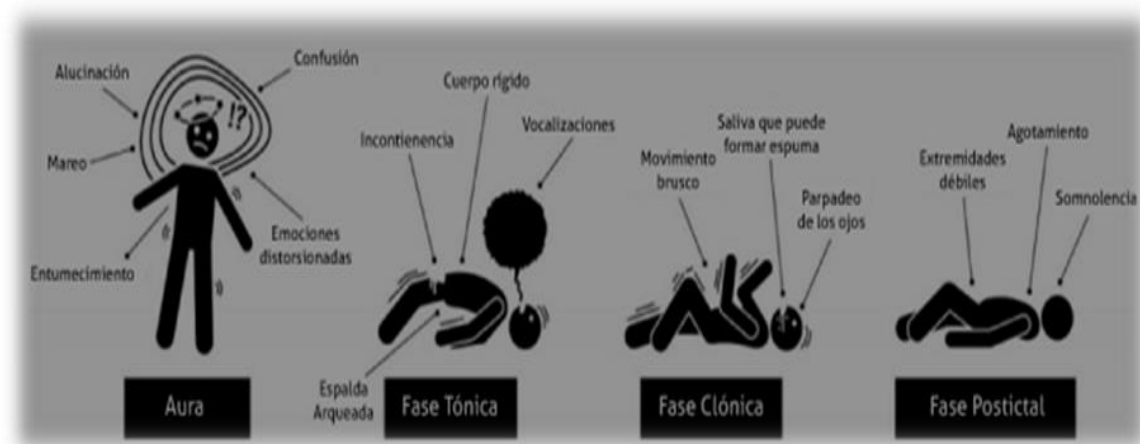


Figura 14. Etapas de una crisis epiléptica: En la fase de aura la persona empieza a perder la conciencia y deja de responder, no contesta aunque se le hable repetidamente. Tampoco reacciona si se le agita una mano o si se le sacude el rostro, empieza a tener sudoraciones, mareo, entumecimiento, confusión, emociones distorsionadas, alucinación en ocasiones ve luz blanca y puede colapsar repentinamente. Enseguida, se produce una contracción y rigidez muscular súbita siendo esta es la fase tónica, que dura unos cuantos segundos. Posteriormente, ocurre la fase clónica, en la que ocurre una serie de movimientos bruscos que convulsionan el cuerpo, puede durar unos segundos o varios minutos, en este punto y el anterior son relevantes los conocimientos sobre primeros auxilios para crisis epilépticas. Finalmente, en la fase postictal la sacudida se detiene y la persona poco a poco recupera la conciencia. Puede estar confundida o desorientada por un periodo corto.⁵⁵

1. Una convulsión que dura más de cinco minutos sin que el paciente recupere la conciencia entre los ataques (“status epiléptico”).
2. Dificultad para respirar después de una convulsión.
3. Persistente confusión o pérdida del conocimiento durante un ataque.⁵⁰

4.1.2 Manejo ante una crisis convulsiva durante el tratamiento dental

1. Se debe utilizar abre bocas o cuñas de goma ya que permite eliminar los instrumentos de trabajo e impedir un cierre brusco de la mandíbula durante el episodio convulsivo.⁵⁰
2. Suspender el tratamiento que se esté realizando.
3. Si es posible, quitar el “donut” o almohada del sillón dental. Posicionar al paciente de tal modo que impida se golpee con cualquier objeto puntiagudo o filoso. Una persona puede permanecer junto a los brazos del paciente y otra junto a las piernas del paciente, sosteniendo con cuidado y protegiendo de cualquier herida o lesión.⁵²
4. Retirar objetos o equipos que pueda lastimar u obstruir la respiración como una prótesis removible.
5. Colocar el sillón dental en posición supina.⁵⁰
6. Colocar al paciente en posición de decúbito lateral .⁵¹
7. Mantener la vía respiratoria libre.
8. Comprobar la respiración VOS (ver, oír, sentir), y comprobar el pulso carotideo.
9. Tomar el tiempo de duración de la crisis
10. Cuando despierte el/la paciente, preguntar, ¿en dónde está?, ¿qué sucedió? Y que todo está bajo control. ⁵²



Figura 17: Posición del paciente ante una emergencia convulsiva ^{.56}

4.3 Manifestaciones orales y su diagnóstico

Los pacientes epilépticos son altamente propensos a presentar lesiones en la cavidad bucal, en comparación con los pacientes no epilépticos, producto de mala higiene bucal e inadecuada condición dental. Esto se explica por el hecho de que estos pacientes reciben insuficiente cuidado dental, ya que pasan poco tiempo en la silla dental debido al riesgo de convulsiones. Además, su condición dental se ve agravada por las lesiones y daños causados a tejidos duros y blandos en la región maxilofacial durante las convulsiones, y producto de las reacciones adversas de los fármacos antiepilépticos consumidos.⁴⁷

Dentro de las lesiones más frecuentes en la cavidad bucal están:

1. Caries dental,
2. Enfermedad periodontal, pérdida de piezas dentarias
3. Tendencia al sangrado bucal e hiperplasia gingival.

El paciente en crisis presenta sialorrea y puede morderse la lengua, los labios y los carrillos. Los dientes se encuentran fuertemente ocluidas, lo cual dificulta su separación.²⁶

4.3.1 Caries dental

La caries dental se produce a menudo en los pacientes epilépticos debido a la ausencia o la mala higiene oral la cual en muchas ocasiones está directamente relacionada con la falta de recursos económicos y con las discapacidades físicas o mentales que estos presentan. Esta afección puede darse debido al tipo de dieta, lugar de tratamiento y datos odontológicos (placa, sarro, caries, gingivitis, periodontitis u otras).⁴⁷



Figura 18: Caries dental en paciente epiléptico.⁵⁷

4.3.2 Enfermedad periodontal

Se incluye dentro de las enfermedades bucales crónicas multifactoriales. Se define como la alteración del periodonto, afecta las estructuras de inserción del diente y caracteriza por una exposición bacteriana que puede fomentar una respuesta destructiva del huésped, lo que lleva a la pérdida de inserción periodontal ósea y por último, la posible pérdida de los dientes. Suele atribuirse a factores como infecciones, traumatismos, radiaciones, embarazo y fármacos antiepilépticos.⁵⁰



Figura 19: Paciente con hiperplasia gingival provocada por fármacos antiepilépticos.⁵⁷

La fibromatosis gingival o hiperplasia gingival se define como una lesión infiltrante, no neoplásica, que se caracteriza por un lento y progresivo agrandamiento gingival causado por un sobre crecimiento del tejido conectivo fibroso colágeno. Clínicamente se caracteriza por presentar un “tejido fuerte” que puede limitarse a una zona o involucrar varias regiones, características que lo distinguen de la inflamación aguda.⁵⁰

Este aumento del volumen de la encía puede generar dificultad en la erupción de piezas dentarias, trastornos del habla, dificultad de la higiene bucal, hemorragia gingival, alteraciones periodontales, mala oclusión dentaria y daños estéticos. Según su etiología se puede clasificar como hiperplasia gingival asociada medicamentos, hereditaria y de tipo inflamatoria idiopática

Hay tres tipos de medicamentos de uso común que causan el aumento de las encías:

1. Ciclosporina A
2. Bloqueadores de los canales de calcio
 - Amlodipino (Norvasc)
 - Diltiazem (Cardizem, Tiazac, etc.)
 - Felodipino
 - Isradipino
 - Nicardipino
 - Nifedipino (Adalat CC, Procardia)
 - Nisoldipino (Sular)
 - Verapamilo (Calan, Verelan).⁵⁸
3. Antiepiléptico fenitoína, siendo las manifestaciones clínicas producidas por estos fármacos similares.²⁶

Sin embargo, la hiperplasia gingival está estrechamente relacionada con la acumulación de biofilm dental, así como con la duración del tratamiento farmacológico, la susceptibilidad individual, predisposición genética y los factores hormonales comienza a los tres meses del tratamiento y desaparece a los seis meses de su suspensión, puede reducirse con una buena higiene dental y, en algunos casos, con una gingivectomía, instrucción y motivación en higiene oral.⁵⁰

4.3.3 Pérdida de piezas dentarias

La pérdida de piezas dentarias anteriores se considera la urgencia estomatológica de mayor impacto psicológico, particularmente si la lesión afecta la dentición permanente e incluye pérdida extensa de la estructura dental en relación con las caídas de los mismos durante una crisis convulsiva.²⁶



Figura 20: Traumatismo dental en paciente epiléptico.⁵⁷

4.3.4 Tendencia a sangrado bucal

El uso de valproato se ha asociado con alteraciones hematológicas que incluyen supresión medular, alteración de la cascada de la coagulación, disminución del factor VIII y factor Von Willebrand, y alteración del número y función de las plaquetas, que en el contexto del paciente llevado a cirugía mayor representa un aumento del riesgo de sangrado perioperatorio y mayor requerimiento de transfusión en el postoperatorio.⁵⁰

4.5 Plan de tratamiento en pacientes controlados.

A través de la revisión bibliográfica de los antiepilépticos, se han encontrado los efectos adversos que tienen sobre la salud bucal de los pacientes con epilepsia. El efecto secundario más común de los fármacos antiepilépticos a nivel oral es la hiperplasia gingival y pérdida del hueso alveolar asociado con la fenitoína. Cuando los fármacos antiepilépticos se los utiliza a corto plazo, puede revertirse el estado bucal, los pacientes que toman medicamentos antiepilépticos largos periodos de tiempo, tener una buena higiene bucal puede controlar la gravedad de la GH solo por mencionar un ejemplo .²⁶

A continuación se presenta una tabla que describe alteraciones provocadas en boca por fármacos antiepilépticos:

FÁRMACO ANTIEPILEPTICO	ALTERACIÓN PROVOCADA EN BOCA	TRATAMIENTO
FENITOINA	Hiperplasia Gingival Pérdida de hueso	Gingivectomía, gingivoplastía, Suplementos de vitamina C y ácido fólico de forma periódica. Evitar pastas dentífricas irritantes. Injerto Óseo
CARBAMAZEPINA	Xerostomía Ulceración Glositis Estomatitis Caries Candidiasis	Uso de clorhexidina y fluoruro Educación respecto a la higiene oral. Chequeos dentales regulares. Tratamiento Restaurador
LAMOTROGINA	Xerostomía Ulceración Glositis gingivitis	Uso de clorhexidina y fluoruro Educación respecto a la higiene oral. Chequeos dentales regulares.
VALPROATO	Hiperplasia Gingival Puede causar supresión directa de la médula Ósea. Trombocitopenia Disminución de la agregación plaquetaria Infecciones microbianas. Hemorragias gingivales. Retraso en la cicatrización.	Para la cirugía selectiva, evaluación de laboratorio es necesario para evaluar el riesgo de hemorragia peri y postoperatoria - incluyendo el tiempo de sangrado, el nivel de fibrinógeno, tiempo de protrombina tiempo de tromboplastina parcial y el nivel de factor von Willebrand.

FENOBARBITAL	Hiperplasia gingival Osteopenia Osteomalacia Hiperactividad en niños Fracturas maxilofaciales (ya que aceleran la excreción y metabolismo de vitamina D).	Reducción abierta y la fijación bimaxilar debe evitarse
CLONAZEPAM	Xerostomía Hipersensibilidad gingival	Uso de clorhexidina y fluoruro. Educación respecto a la higiene oral. Chequeos dentales regulares. Tratamiento Restaurador

Tabla 4: Complicaciones bucales ante el uso de antiepilépticos. Fuente tomada y modificada.^{26,51}

Precauciones y advertencias: Su administración debe tener cuidado en presencia de discrasias sanguíneas, enfermedad cerebral orgánica, enfermedad hepática y disfunción renal. Se debe tener precaución si se requiere cualquier tipo de cirugía, tratamiento dental o de emergencia por la posible prolongación del tiempo de coagulación. Se recomienda, antes del tratamiento y periódicamente durante éste, hacer determinaciones del tiempo de coagulación, recuento sanguíneo y de plaquetas, determinaciones de la función hepática y renal.²⁶

4.6 Interacción farmacológica de uso odontológico con antiepilépticos

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción.

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ellos puede ser útil seguir lo siguiente:

- Conocer las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción en especial los que más se utilizan.
- Tener cuidado especial con las interacciones que dan origen a situaciones más graves.
- Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar una interacción (insuficiencia renal, hepática, etc.).
- Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).
- Medir los niveles del fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos).⁵¹

Los pacientes epilépticos suelen mantenerse con fármacos anticonvulsivos para reprimir los ataques.²⁶

FAMILIA MEDICAMENTO		MEDICAMENTO	FÁRMACO ANTICONVULSIVO	SIGNOS
ANALGÉSICOS	AINES	Aspirina Ibuprofeno Diclofenaco	Valproato Fenitoína	Puede incrementar los niveles plasmáticos de VPA y Fenitoína Puede exacerbar problemas de sangrado
		Destropropoxifeno	Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital	Pueden inhibir el metabolismo de esos FAE
	OPIOIDES	Tramadol	Fenitoína	Aumenta el efecto de la Carbamazepina
	ANTIBIÓTICOS	Eritromicina	Carbamazepina	Potente inhibidor del metabolismo de la carbamazepina.
Claritromicina		Carbamazepina Fenitoína	Incrementa la concentración plasmática y puede producir toxicidad.	
Bencilpenicilina		FAE en general	Es más probable que cause convulsiones que las penicilinas sintéticas.	
Metronidazol		Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	Puede inhibir el metabolismo de la CBZ. La CBZ ,FT Y FB ,pueden disminuir los niveles plasmáticos del Metronidazol ,rara vez producen convulsiones	
ANESTÉSICOS			Barbitúricos Benzodiazepinas	Incrementa el efecto depresivo.

ANTAGONISTAS DE BENZODIAZEPINAS	Flumazenil	Benzodiazepinas	Aumenta el metabolismo de la Benzodiazepina, disminuye la concentración plasmática y el paciente puede convulsionar
ANTIFÚNGICOS	Ketoconazol	Benzodiazepinas	Aumenta el metabolismo de CBZ, disminuye la concentración plasmática y el paciente puede convulsionar.
	Miconazol		
	Fluconazol	Fenitoína	Reduce la efectividad de estos antifúngicos, y también pueden incrementar la concentración plasmática de la fenitoína.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas de uso odontológico con fármacos antiepilépticos y su reacción. ⁵¹

4.6.1 Anestesia local.

La anestesia local interrumpe temporalmente los impulsos nerviosos insensibilizando la zona en que se hará la intervención. Se puede lograr a través de cremas, aerosol, gotero o bien administrando el anestésico a través de la piel, por medio de una pequeña y fija aguja. En pequeñas dosis los anestésicos locales suelen reducir el flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo y la actividad eléctrica del cerebro, y actúan como anticonvulsivos, sedantes y analgésicos, mientras que en dosis altas actuarán como fármacos proconvulsivos. Algunos autores indican que los anestésicos locales administrados en dosis terapéuticas, no interactúan con el estándar de los fármacos antiepilépticos; sin embargo, en el caso de una

sobredosis de anestesia local crítica, se pueden observar condiciones clínicas como convulsiones tónico-clónicas.⁵⁰

CONCLUSIONES

Durante la investigación bibliográfica de este trabajo reconocimos y enfrentamos diversas situaciones de alarma ante el desconocimiento del manejo de pacientes con epilepsia en el consultorio odontológico. Uno de nuestros objetivos fue concientizar y promover la educación para la salud acerca de la epilepsia. Las crisis convulsivas en adultos e incluso niños pueden presentarse de manera involuntaria en áreas públicas como un aula de clases, en la vía pública y por supuesto en el consultorio odontológico. El conocimiento del tema de la epilepsia es de importancia dado que es una enfermedad que impacta en la calidad de vida del paciente inclusive podría convertirse en una emergencia neurológica o de peligro de muerte. La etiología de la epilepsia ha sido ampliamente estudiada, se han identificado alteraciones genéticas muy específicas que producen cuadros sindrómicos diversos, desencadenados por factores ambientales, traumáticos, alteraciones cerebrales y/o enfermedades infecciosas. El profesional de la salud en específico el odontólogo debe conocer el manejo del paciente con crisis convulsivas, así como los fármacos que toma para el control de la enfermedad. Es necesario también que se tomen en cuenta los factores que pueden desencadenar esta crisis durante la consulta, en el entendido que los estímulos visuales, auditivos y el estrés son posibles desencadenantes. El concientizar al odontólogo en el manejo de pacientes epilépticos contribuye a que desarrolle competencias dirigidas a tratar enfermedades orales determinadas por su condición sistémica, ayudar a preservar la salud bucal, brindar confianza, empatía, solidaridad en un ambiente amigable que permita que el paciente se mantenga controlado lo más posible para prevenir una convulsión. Recordemos que son pacientes que viven con mucho estrés de manera permanente, muchas veces aislados de la sociedad, con miedo, ansiedad y desafortunadamente lidiando con incomprensión e incluso discriminación social. La responsabilidad ética con los pacientes en general y en este caso con las personas que padecen este tipo de enfermedades obliga y exige al odontólogo de práctica general a prepararse para la atención integral de aquellos pacientes que lo requieran con un sentido humanista, profesional y

genuino que garantice el control y prevención de complicaciones convulsivas en los pacientes que padecen epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Neurología. Libro Blanco de Epilepsia en España.2013.
2. La epilepsia es Universal. <https://www.apicepilepsia.org/>
3. Fisher Robert, Cross Helen, A. Jacqueline, French N. y Col. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la liga internacional contra la epilepsia. Documento. Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*.58(4):522–530, 2017 doi: 10.1111/epi.136
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Convulsiones epilépticas y epilepsia ;definiciones propuestas por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional de Epilepsia (IBE). *Abr 2005; 46 (4): 470-2.*
5. NEUROWIKIA.El portal de contenidos en Neurología. Etiología de las crisis y la epilepsia.Sociedad Española de Neurología. <http://www.neurowikia.es/content/etiolog%C3%AD-de-las-crisis-y-la-epilepsia>.
6. Asociación Andaluza de Epilepsia España. <https://www.apicepilepsia.org/que-es-la-epilepsia/que-factores-pueden-desencadenar-una-crisis/#Salto1>
7. González Pérez ,Dr Jordan.Morbilidad y Mortalidad en pacientes con embarazo y puerperio con epilepsia del hospital de gineco obstetricia N.3 CMN La raza cuidados intensivos .Universidad Nacional Autónoma de México facultad de medicina división de estudios de posgrado .2016
8. Víctor Manuel Rozo Hernández ,Álvaro Izquierdo a. CARACTERIZACIÓN de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá- Colombia.*Act Neurol Colomb*. 2014; 30(4):234-239.
9. Reddy DS, Kuruba R.Modelos experimentales de estado epiléptico y lesión neuronal para la evaluación de intervenciones terapéuticas.*Int J Mol Sci* . 5 de septiembre de 2013; 14 (9): 18284-318. doi: 10.3390 / ijms140918284.

10. Perez Torres, H. (2011). Estomatología comunitaria. Liliana E. Chmabilla M. Obtenido de blogger.com: <http://liliana10777.blogspot.com/2012/10/laepilepsia-y-sus-implicacionessobre.html>.
11. Wieser HG. 2004. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. *Epilepsia*. 45(6):695-714.
12. María José Mas. Nueva clasificación de las crisis epilépticas. <https://neuropediatra.org/2018/02/26/nueva-clasificacion-de-las-crisis-epilepticas-espanol/>
13. Robert S. Fisher, †J. Helen Cross, ‡Jacqueline A. French y col. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017 doi: 10.1111/epi.13670.
14. Radziuk AL, Kieling RR, Santos K, Rotert R, Bastos F, Palmira AL. 2015. Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. *Epilepsy Behav*. 46:215-20
15. Boletín de la ANMM. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Fisiopatología de la epilepsia. Vol. 59, n. o 5, Septiembre-Octubre 2016.
16. González Maricela .Fisiopatología de la epilepsia. Universidad Nacional Autónoma de Zacatecas. Octubre 2013.
17. Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA, Dichter MA, Jacobs MP, Loscher W, Lowenstein DH, Moshe SL, Noebels JL, Davis M, 2002. Models for epilepsy and epileptogenesis: report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland. *Epilepsia*, 43, 1410-142.
18. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. 2012. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 13:22-37.

19. Bradford HF. 1995. Glutamate, GABA and epilepsy. Prog Neurobiol. 47(6):477-511
20. https://genotipia.com/genetica_medica_news/genetica-de-sistemas-para-el-estudio-de-la-epilepsia/
21. CHARRIA-ORTIZ. Genética de las Epilepsias. MEDICINA (Buenos Aires) 2007; 67/1: 601-613
22. Deysi Licourt Otero, Odilkys Cala Hernández, Anitery Travieso Téllez, Miladys Orraca Castillo. La heterogeneidad genética en la epilepsia: presentación de familias. Rev. Ciencias Médicas. Enero-febrero, 2015; 19 (1):141-150).
23. Dr. Jorge Vidaurre .Síndromes epilépticos genéticos. Pediatr Panamá 2017; 46 (2): 68-74).
24. Akhlaghi Z, Sayyah M, Mokhtari M, Ahmadi A. 2012. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats. Arch Iran Med. (9):557-9.
25. Pilar García Alonso; Manuela Simón Velasco. NEUROTRANSMISORES implicados en la epilepsia y su tratamiento. Junio 2016.
26. Ángel Fabricio Valarezo Coronel. Manejo Farmacológico Del Paciente Epiléptico en el Consultorio ODONTOLÓGICO. Tesis. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA 17 de mayo del 2016 .Ecuador.
27. Elza Marcia Targas, Yacubian Guilca Contreras-Caicedo Loreto Ríos-Pohl. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS EPILEPSIAS. 2016.
28. Pilar García Alonso; Manuela Simón Velasco. Neurotransmisores implicados en la epilepsia y su tratamiento. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. Junio 2016 .
29. Marián Carretero Colomera. Avances farmacológicos. vol.24. issue 10 pages 126-128. noviembre 2005 Barcelona.

30. Ahmed Anis el Sayed. Estudio PET de la modulación farmacológica de modelos experimentales de crisis epilépticas. Tesis.UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE FARMACIA DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA.TESIS DOCTORAL. Madrid, 2017.
31. H. Schneble, Krankheit der ungezählten Namen, Huber-Verlag Bern, 1987, p. 9-11.
32. Gutiérrez-Manjarrez Francisco Alejandro*, García-Ramos Guillermo*. Estado epiléptico convulsivo en el adulto. ARTÍCULO DE REVISIÓN. Rev Eviden Invest Clin 2010; 3 (1): 26-36.
33. <https://www.apicepilepsia.org/tratamiento-de-la-epilepsia/diagnostico-de-la-epilepsia/#Salto1>
34. LUIS E. MORILLO. GUÍA NEUROLÓGICA. ANÁLISIS VISUAL DEL ELECTROENCEFALOGRAMA. capítulo 17
35. <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/eeg/about/pac-20393875>. Encefalografía
36. J. Álvarez-Linera Prado. Radiología. Elsevier Doyma .2012 -;54(1):9-20.
37. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, et al. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. AJR Am J Roentgenol. 2008;191:890-5.
38. Briellmann RS, Pell GS, Wellard RM, Mitchell LA, Abbott DF, Jackson GD. MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T. Epileptic Disord. 2003;5:3---20.
39. Bergin PS, Fish DR, Shorvon SD, Oatridge A, deSouza NM, Bydder GM. Magnetic resonance imaging in partial epilepsy: additional abnormalities shown with the fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58:439---43.
40. Juan M.^a Mercadé Cerdá, Jerónimo Sancho Rieger, José Ángel Mauri Llerda y Col. GUÍAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA. 2012

41. Nuria Lacuey Lecumberri. NEUROIMAGEN EN EPILEPSIA. Universitat Autònoma de Barcelona). 2009-10
42. <https://www.invitae.com/en/contact/>. ESTUDIO DE SECUENCIACION GENÉTICA.2020
43. INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA. Estudios de Imagenología.2015
44. ANALISIS GENÉTICO DE LA EPILEPSIA . Sequencing and molecular diagnostics. Madrid España .2014
45. José Andrés Gamero Tafur, Juan Torres Sandoval ,Wolfgang Rubio y Col. Epilepsia y síndrome dismórfico asociado a cromosopatía hereditaria ligada al cromosoma X, tipo micro-DUPLICACIÓN. Acta Neurológica Colombiana.2016.
46. H. Schneble, Krankheit der ungezählten Namen. Huber-Verlag Bern, 1987, p.9-11. <http://www.horizontiko.rs/archives/1703/nesejet>, <http://www.epilepsiemuseum.de/espanol/geschichte.html#text2>. Museo de la epilepsia en Alemania
47. Castellanos, J., Díaz, M., Lee, E.: Medicina en Odontología: Manejo dental del Paciente con enfermedades Sistémicas. México, Editorial Manual Moderno. 2015
48. Martínez H., F. C.1; Segura Ruiz F.2; Cicco A., S. E.3 Manejo del paciente epiléptico en la consulta odontológica: Revisión actualizada de la literatura. Vol53, No 2 año 2015.
49. Medina, M.: Epilepsia, Aspectos Clínicos y Psicosociales. Colombia, Editorial Médica Panamericana. 2004.
50. Morales Andrea, Hallal Yijen, Quintero Francis y Cols. EPILEPSIA Y SUS IMPLICACIONES EN EL CAMPO ODONTOLÓGICO: ARTÍCULO DE REVISIÓN. Acta Bioclínica. Estudiantes Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela .2014

51. Castillo Torres Paola Elizabeth. CUIDADOS para el paciente epiléptico en la consulta Odontológica.UDLA.tesis .2015
52. Dr. Stanley Malamed. EMERGENCIAS EN EL CONSULTORIO. Dentegra. <https://salvandovidas.es/novedades/ataque-de-epilepsia-2/>
53. ASPERGER DIARIO. Epilepsia SÍNTOMAS. Lunes abril 6 ,2020. <https://www.aspergerdiario.com/epilepsia-que-es/epilepsia-sintomas/>.
54. Paciente En El Dentista. Ilustraciones De Salud. <https://www.canstockphoto.es/room-ilustraciones-dentista-49771288.html>.
55. Meditip el portal de la salud. ATAQUE DE EPILEPSIA QUE HACER CUANDO ALGUIEN TIENE UNA CONVULSION. 28 agosto 2018 <https://www.meditip.lat/salud-de-la-a-z/enfermedades-neurologicas/que-hacer-cuando-alguien-tiene-una-convulsion/>
56. Cómo actuar ante un ataque de epilepsia <https://salvandovidas.es/novedades/ataque-de-epilepsia-2/>
57. PACIENTE EPILÉPTICO Y CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO. <http://dental-smile.com.ve/paciente-epileptico-y-caracteristicas-del-sistema-estomatognatico/>
58. Bloqueadores de los canales de calcio <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>
59. Schiess Noline, A. Pardo Carlos. ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO. Annals of the New York Academy of Sciences .2008 <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1444.018>.
60. LAB TEST ONLINE. EPILEPSIA. 05.04.2018 <https://labtestsonline.es/conditions/epilepsia>.
61. INSTITUTO VALENCIANO DE MICROBIOLOGIA <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/5182-pruebas-geneticas-epilepsia-focal-familiar-con-focos-variables-familial-focal-epilepsy-with-variable-foci-genes-depdc5-nprl2-o-nprl3>

62. <http://www.epilepsiamadrid.com/2019/09/08/stress/>