

Síndrome Convulsivo

Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Luis José Ramírez Osorto, Kelin Janeth Ávila Godoy, Gabriel Ricardo Oliva Hernández, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Nancy Danubia Zelaya Sorto, Marco Antonio Leon Suarez, Anielka Sofía Mayes Anduray, Karla Virginia Jiménez Mendoza, Gerardo Henrique Romero Vargas

Resumen

El síndrome convulsivo es un conjunto de signos y síntomas de disfunción cerebral que producen una descarga hipersincrónica o paroxística de un grupo de neuronas localizadas en la corteza cerebral. Las manifestaciones clínicas son muy variables; pueden ser reactivas a un estrés cerebral transitorio, a lesiones permanentes, o bien, formar parte de un síndrome neurológico más amplio, denominado síndrome epiléptico. Las crisis convulsivas pueden ser parciales o focales (simples, complejas y con evolución a generalizadas) y generalizadas (ausencias, mioclonías, tónicas, clónicas, tónicoclónicas y atónicas). Su fisiopatología se sintetiza en una hiperexcitabilidad neuronal ocasionada por un aumento en las respuestas glutaminérgicas y una inhibición de las respuestas GABAérgicas, ocasionando un desbalance en el impulso neuronal del sistema nervioso central. Los medicamentos anticonvulsivantes tienen sus dianas farmacológicas en diferentes canales iónicos y moléculas sinápticas que interfieren en las respuestas excitatorias e inhibitorias del impulso nervioso, equilibrando así la excitabilidad nerviosa y permitiendo la mejoría clínica del paciente.

Palabras clave:

Epilepsia; convulsiones; anticonvulsivante.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Explicar las bases fisiológicas del sistema nervioso central necesarias para comprender las situaciones que dan origen a un síndrome convulsivo.
- Describir la definición, clasificación, etiología y diagnóstico del síndrome convulsivo.
- Reconocer los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome convulsivo.
- Detallar el mecanismo de acción y principales indicaciones de los fármacos anticonvulsivantes.

CÓMO CITAR

Caceres Carranza F. J., German Humberto, G. H., Ramírez Osorto. L. J., Ávila Godoy, K. J., Oliva Hernández, G. R., Suazo Barahona, R. D., Zelaya Sorto, N. D., y Leon Suarez, M. A. (2024). Síndrome Convulsivo. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 67-85). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c296>



INTRODUCCIÓN

Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por mecanismos que generan potenciales de acción y, consecuentemente, descargas anormales que se tornan excesivas con respecto al estado fisiológico del cerebro. Las convulsiones son el eje cardinal del síndrome convulsivo, este puede ser causado por una gran gama de etiologías, las cuales varían en frecuencia de acuerdo al grupo etario. Una causa importante y diagnóstico diferencial es la epilepsia, un término utilizado para describir un trastorno en el cual hay crisis convulsivas recurrentes debido a un proceso crónico subyacente.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de una convulsión son increíblemente variados y no del todo comprendidos. Sin embargo, es importante conocer la manera en la cual un potencial de acción normal en un grupo de neuronas se vuelve hipsincrónico, y la forma en que las corrientes de sodio, potasio y calcio dentro y fuera de la neurona facilitan la propagación de estos fenómenos, para finalmente, manifestarse como convulsión.

Ya que las crisis convulsivas son la forma en la que típicamente se presenta un paciente con síndrome convulsivo, en ello radica la importancia del conocimiento de esta patología, y la manera en que los fármacos anticonvulsivos inhiben estos fenómenos.

BASES FISIOLÓGICAS

Fisiología del Impulso Nervioso

Neuronas

Son células excitables, especializadas para la captación de estímulos y la conducción del impulso nervioso. Representan la unidad básica y funcional del sistema nervioso central. Todas tienen en común componentes importantes para la transmisión del impulso nervioso: un cuerpo celular o soma, sus prolongaciones (axón y dendritas), y las terminaciones presinápticas (ver figura 3-1). Las dendritas se encargan de recibir información y llevarla hacia al soma. El axón surge del cono axónico, al que le sigue una zona amielínica, el segmento inicial, del cual surgen los potenciales de acción. El axón se encarga de transportar el potencial de acción a otra célula.^{1,2}

Potencial de Acción

Las señales nerviosas se transmiten mediante los potenciales de acción, que son cambios rápidos del potencial de membrana y que se extienden rápidamente a lo largo de la fibra nerviosa. Así pues, cada potencial comienza con un cambio súbito de potencial de membrana de negativo (reposo) a positivo (despolarización) y termina con un cambio casi igual de rápido, de nuevo hacia el potencial negativo (repolarización).

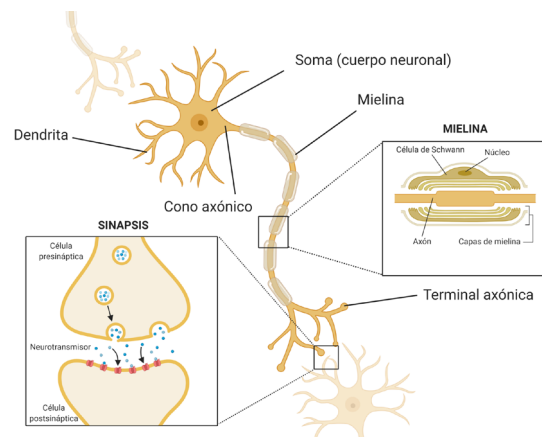


Figura 3-1 Neurona y sinapsis.

La neurona se compone de sus prolongaciones, el soma y el cono axónico. La sinapsis es el sitio en donde se permite el paso de un impulso nervioso de una neurona a otra. Hay dos tipos de sinapsis, química y eléctrica. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender.

Son 3 fases necesarias para la generación del potencial:³

- **Fase de reposo:** es la fase en la cual la membrana está "polarizada" (en reposo) debido al potencial de membrana negativo de -90mV .³
- **Fase de despolarización:** la membrana del axón se hace súbitamente permeable al Na^+ , lo que permite que este difunda hacia su interior. El potencial de reposo se neutraliza y aumenta rápidamente en dirección positiva. Cuando el número de iones Na^+ que entra a la célula supera al número de iones K^+ que sale y se alcanza un potencial de membrana de aproximadamente -65mV (umbral de estimulación) que da origen a un ciclo de retroalimentación positiva que abrirá aún más canales de Na^+ por aumento del voltaje.³
- **Fase de repolarización:** los canales de Na^+ comienzan a cerrarse por acción del mismo

voltaje que abre las puertas de activación del canal, mientras los canales de K^+ se abren más de lo normal. La rápida difusión de los iones K^+ hacia el exterior regresa el potencial de membrana a su estado de reposo, con lo que la célula entra en su periodo refractario.³

Las fibras nerviosas pueden estar mielinizadas o no. Este factor es importante para determinar la eficacia de la conducción del impulso y cómo este lo hace.²

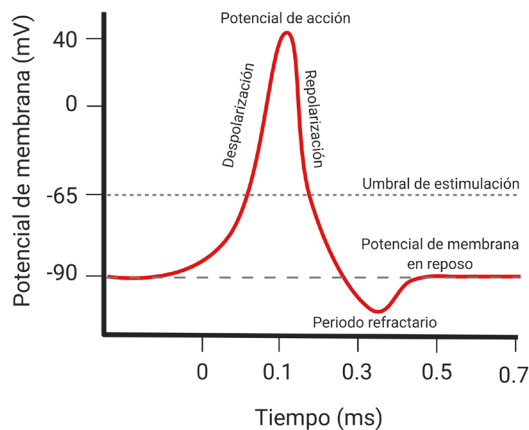


Figura 3-2 Potencial de acción.

Es la respuesta a un estímulo umbral (al alcanzar los -65mV), que cumple la ley del todo o nada y que consta de una fase de despolarización y una de repolarización. Imagen por: Luis José Ramírez Osoto, Editada de Fisiología de Guyton.

¡RECUERDA!

El periodo durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina **Periodo Refractario Absoluto**.

¿SABÍAS QUE..

Las fibras mielinizadas tienen una conducción saltatoria, dado que el potencial de acción viaja de un nódulo de Ranvier a otro, lo que hace que la velocidad de transmisión sea más rápida y la energía del axón se conserve, ya que solo se despolarizan los nódulos.²

Transmisión Sináptica

El sitio en el que dos neuronas se aproximan y se produce una comunicación interneuronal funcional se llama sinapsis (ver figura 3-1). Se conocen dos tipos de sinapsis:^{1,2,3}

Sinapsis química: formada por una célula presináptica, una postsináptica y la hendidura sináptica. Constituyen la mayoría de sinapsis del sistema nervioso central (SNC). La terminación nerviosa posee vesículas que contienen intermediarios químicos que son liberados cuando un potencial de acción despolariza la membrana presináptica.^{2,3} Estos se unen a los receptores de las membranas postsinápticas para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad. La conducción es unidireccional, enviando señales a objetivos específicos.³

Sinapsis eléctricas: formadas por la conexión de los citoplasmas de dos células mediante uniones de hendidura, lo que permite el movimiento libre de iones entre ambas células. En el SNC coexisten junto a las sinapsis químicas pero en cantidad minoritaria. La conducción es bidireccional, lo que les permite participar en coordinación de actividades de grandes grupos.³

Estímulos sinápticos

La información recorre el SNC en forma de impulsos nerviosos, sin embargo, cada impulso puede: quedar bloqueado, convertirse en una cadena repetitiva, o integrarse con otros procedentes. Todas estas actividades pueden clasificarse como funciones sinápticas. Existen tres tipos de estímulos sinápticos:

Transmisión excitadora: la mayoría de las sinapsis excitadoras rápidas en el SNC utilizan glutamato como neurotransmisor. El aspartato también puede ejercer esta acción en algunas partes. Actúan en canales catiónicos rápidos dependientes de ligando.³

Transmisión inhibitoria: en su mayoría utilizan GABA y glicina. Estos se unen a receptores que abren canales selectivos de cloruro. El potencial de equilibrio del cloruro es más negativo que el potencial de reposo de la neurona, por lo que inhibe su excitación.³

Transmisión moduladora: los mecanismos neuromoduladores son diversos, pero todos comienzan con un receptor acoplado a proteína G. Un ejemplo es la noradrenalina.³

Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias que intervienen en la señalización química de las neuronas.

¡RECUERDA!

Hay ciertos requisitos que una sustancia debe cumplir para ser considerada un neurotransmisor:⁴

- » Estar presente en la terminal presináptica.
- » La célula debe ser capaz de sintetizarla.
- » Ser liberada por despolarización de la terminal presináptica.
- » Debe haber receptores específicos para estos en la terminal postsináptica.

Los neurotransmisores se pueden categorizar en tres grupos mayores:⁴

- a. Transmisores de molécula pequeña
- b. Péptidos
- c. Transmisores gaseosos

A. De molécula pequeña

La mayoría se sintetizan en el citoplasma del terminal presináptico, para luego ser absorbidos por las vesículas transmisoras presentes en esa área y ser liberarlos a la hendidura sináptica.³

- **Acetilcolina:** se encuentra tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el central.⁴ En la mayoría de los casos posee un efecto excitador, sin embargo, ejerce efecto inhibitor en algunas terminaciones parasimpáticas periféricas.³
- **Glutamato:** es el transmisor de la mayoría de sinapsis excitatorias en el SNC. Tiene un rol importante en varias rutas metabólicas y es el precursor del GABA. Además, es una potente neurotoxina a concentraciones elevadas.^{2,4}
- **GABA:** es el mayor transmisor inhibitor en el SNC. Se agrega a en las terminales nerviosas de la médula espinal, cerebelo, ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral.³
- **Glicina:** actúa como inhibitor, se agrega en las sinapsis de la médula espinal.³ Se encuentran también en tallo encefálico bajo, cerebelo y retina. Actúa también como cotransmisor para la apertura de canales ligados a receptores NMDA de glutamato.⁴

- **Aminas biógenas:** catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), histamina y serotonina.⁴
- **Purinas:** pueden actuar como transmisores o cotransmisores.⁴

B. Péptidos

Son cadenas de entre 3 y 40 aminoácidos que pueden actuar como transmisor o cotransmisor. Pueden ser sinergistas o antagonistas. Son sintetizados en el cuerpo neuronal. Su acción no se ve limitada con la recaptación y sus receptores no se ven restringidos solamente a las sinapsis.⁴ Algunos de ellos: endorfinas, oxitocina, sustancia P, opioides endógenos.

C. Gaseosos

Estos son altamente permeables y simplemente difunden desde la terminal sináptica a las células vecinas. No sufren recaptación ni destrucción enzimática, sino que su acción se finaliza por difusión o por unión a aniones superóxidos. Ejemplos de estos neurotransmisores: el óxido nítrico (ON) y el monóxido de carbono (CO).

CONCEPTOS IMPORTANTES

Crisis convulsiva: episodio de descargas anormales, excesivas y sincrónicas en el cerebro, que irrumpe la función encefálica normal, causando manifestaciones variadas, incluyendo manifestaciones motoras, sensitivas, autonómicas o psíquicas con o sin pérdida de la conciencia.^{5,6,7,8}

Epilepsia: trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición de padecer convulsiones de forma recurrente debido a un proceso crónico subyacente, acompañado de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.^{5,6,7,8}

Estatus epiléptico: urgencia neurológica en la cual una crisis epiléptica dura más de 30 minutos, o en casos de dos o más crisis subinrantes, entre las cuales no existe recuperación completa de la conciencia. Actualmente se ha propuesto que la duración para definir un status epiléptico sea de 5 minutos. (Zarranz)

TABLA 3-1 ETIOLOGÍA DE CONVULSIONES SEGÚN GRUPO ETARIO ^{12,13}	
NEONATOS (MENORES DE 1 MES)	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia e isquemia perinatal • Hemorragia y traumatismo intracraneal • Infecciones del SNC • Trastornos metabólicos • Abstinencia de drogas • Trastornos del desarrollo • Trastornos genéticos 	
LACTANTES Y NIÑOS (1 A 12 AÑOS)	
<ul style="list-style-type: none"> • Crisis febriles • Trastornos genéticos • Infecciones del SNC • Trastornos del desarrollo • Traumatismos 	
ADOLESCENTES (12 A 18 AÑOS)	
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos • Trastornos genéticos • Infecciones • Consumo de drogas de abuso • Tumores cerebrales 	
ADULTOS JÓVENES (18 A 35 AÑOS)	
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismos • Abstinencia de alcohol • Consumo de drogas • Tumores cerebrales 	
ADULTOS (MAYORES DE 35 AÑOS)	
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular • Tumores cerebrales • Abstinencia alcohólica • Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, hipoglicemia) • Enfermedades degenerativas del SNC (Enfermedad de Alzheimer) • Autoanticuerpos 	

ETIOLOGÍA

Cualquier factor que altere la actividad normal de las neuronas puede causar crisis epilépticas, las causas se pueden clasificar según el grupo etario, tal como se muestra en la tabla ^{3-1,10,11}

Factores desencadenantes

Como parte integral del manejo de las crisis epilépticas, se deben de identificar las posibles causas desencadenantes, entre ellas: emociones

intensas, alcalosis por hiperventilación, fármacos, fiebre, ruidos, luz destellante, traumas craneales, privación del sueño, cambios hormonales, exposición a tóxicos. ^{14,15}

FISIOPATOLOGÍA

Una convulsión es consecuencia de un desbalance entre la excitación neuronal excesiva y sincrónica (neurotransmisores excitatorios), y los defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal (neurotransmisores inhibitorios). Además, la fisiopatología de la convulsión se encuentra ligada con procesos moleculares y predisposición genética. Todo lo anterior da resultado a la epileptogénesis, proceso en el cual una red neuronal normal se transforman en una hiperexcitable capaz de producir crisis convulsivas espontáneas. ^{16,18,19}

¡RECUERDA!

No toda crisis convulsiva se debe a una epilepsia. ^{5,6,7,8}

La ILAE define clínicamente a la epilepsia como una de las tres siguientes:⁸

- » Dos o más convulsiones no provocadas en un periodo mayor a 24 horas de intervalo entre cada una.
- » Convulsión no provocada con una probabilidad de recidiva de al menos 60% en 10 años.
- » Diagnóstico de un síndrome epiléptico, en los que existe un mecanismo subyacente identificable.

Debido a la alteración del balance de neurotransmisores, se produce una descarga eléctrica repetida favorecida por el incremento de calcio intracelular. La lesión es similar a una isquemia, con posterior gliosis y atrofia, generando un área epileptógena. El hipocampo, núcleos basales, cerebelo, y capas medias de la corteza son las áreas más afectadas. ¹⁶

El foco epileptogénico se caracteriza por:

- Menor cantidad de energía requerida para producir el potencial de acción.
- Velocidad de conducción superior a la de una neurona normal.

- Disminución de las neuronas inhibitorias e incremento de la actividad de las neuronas excitatorias.
- Brotes de descargas breves, autolimitadas y de alta frecuencia.¹⁷

Las neuronas que forman parte del foco de la convulsión poseen ciertas características:

- Alteraciones en la membrana celular.
- Cambios en sus características eléctricas, potencial de equilibrio y velocidad de conducción.
- Modificaciones en el flujo iónico a nivel de la transmisión sináptica.¹⁷

Las alteraciones eléctricas de una sola neurona no son capaces de dar lugar a la aparición de un foco de descarga, se necesita que esta alteración funcional se manifieste de manera simultánea en otras neuronas que le rodeen. Además, cuando un grupo de neuronas tiene la misma alteración que el que originó la descarga, al sumar sus potenciales en espacio y tiempo (ver figura 3-3), pueden influenciar la actividad eléctrica de otros grupos que no presentaban la alteración inicial, así propagan este fenómeno en el encéfalo y se produce una crisis generalizada.¹⁷

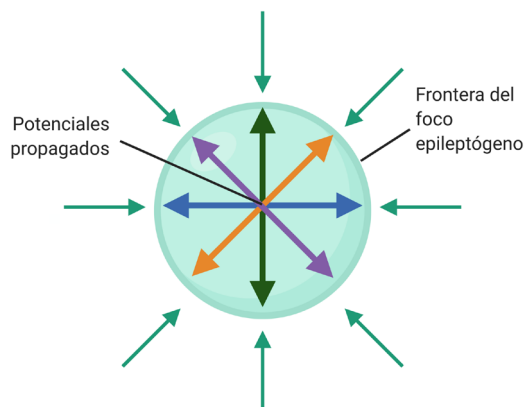


Figura 3-3 Epileptogénesis.

La sumación en tiempo y espacio puede generar respuestas en grupos neuronales que no estaban involucrados. Las alteraciones individuales de las neuronas (membrana celular y características eléctricas) y la facilidad de los grupos de células del foco epileptógeno para generar potenciales de acción, facilita la respuesta en grupos que en condiciones normales no desencadenarían una respuesta propagada. Imagen por: Luis José Ramírez Osorto.

Las células anormales del foco convulsivo toman la función de marcapaso, generando constantemente breves descargas de potenciales propagados, que son disparados de manera rítmica y sincrónica. Así,

el foco convulsivo establece sus propios circuitos, conectándose con redes neuronales normales ya establecidas y permitiendo que el estímulo producido por las neuronas patológicas circule de manera reverbera.¹⁷

¡RECUERDA!

- » No toda crisis convulsiva se debe a una epilepsia.^{5,6,7,8}
- » La ILAE define clínicamente a la epilepsia como una de las tres siguientes:⁸
- » Dos o más convulsiones no provocadas en un periodo mayor a 24 horas de intervalo entre cada una.
- » Convulsión no provocada con una probabilidad de recidiva de al menos 60% en 10 años.
- » Diagnóstico de un síndrome epiléptico, en los que existe un mecanismo subyacente identificable.

Luego de ser generada la descarga, esta puede autolimitarse cuando los potenciales propagados encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización, por disminución de la velocidad de conducción, periodos refractarios en el circuito, disminución de neurotransmisores o por reducción en la permeabilidad a iones. Sin embargo, al finalizar este periodo, se facilitan nuevamente las descargas anormales y se diseminan rápidamente por el encéfalo, generando asincronía con los demás grupos neuronales.¹⁷

¿SABÍAS QUE..

Las convulsiones febriles pueden ser generadas por uno o varios de los siguientes mecanismos:¹⁹

- IL-1 β proconvulsiva en individuos con predisposición genética o desarrollo cerebral anómalo.
- Actividad neuronal generada por canales de Na⁺ sensibles a la temperatura.
- Hiperventilación y alcalosis inducida por la fiebre.
- Deshidratación grave y desequilibrios electrolíticos que acompañan síndromes febriles.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS

La ILAE (International League Against Epilepsy) divide las crisis en tres categorías: crisis generalizadas, crisis focales y de crisis de inicio desconocido (ver figura 3-4). Las crisis generalizadas son causadas por hiperactividad neuronal en ambos hemisferios cerebrales, mientras que las crisis focales son causadas por un foco epileptógeno en una zona específica.²⁰

A. Crisis focales

1. Inicio motor

- Automatismos:** movimientos automáticos como chupeteos, frotarse las manos, movimientos bucales.²⁰ Se debe a la desinhibición de centros neuronales subcorticales y activación de redes neuronales.²¹
- Atónicas:** pérdida del tono muscular.²²
- Clónicas:** movimiento rítmicos y repentinos generados en la corteza motora primaria.²³
- Espasmo epileptico:** son caracterizados por una contracción brusca y breve en el tronco o por músculos proximales de las extremidades, causando extensión, flexión, o mixto, simétrico o asimétrico.²⁴

- Hiperquinéticas:** se manifiesta por movimientos bruscos bilaterales en los miembros a veces acompañados de vocalizaciones. También se conocen como hiperquinéticas.²³
- Mioclónicas:** movimientos breves a modo de sacudidas.²³
- Tónicas:** aumentan el tono muscular.²²

2. Inicio no motor

- Autonómicas:** se manifiestan por síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis).
- Detención del comportamiento**
- Cognitivas:** producen alteraciones de las funciones cognitivas (ilusiones, alucinaciones o alteración del lenguaje).²⁵
- Emocionales:** puede manifestarse como miedo, ansiedad, alegría, y otras emociones.²⁵
- Sensoriales:** producen manifestaciones visuales, olfatorias, auditivas, y gustativas. Originadas en la corteza sensorial primaria.²³
- Focal a bilateral tónico-clónica:** es un tipo de crisis focal especial, su inicio es focal pero su patrón de propagación es bilateral.

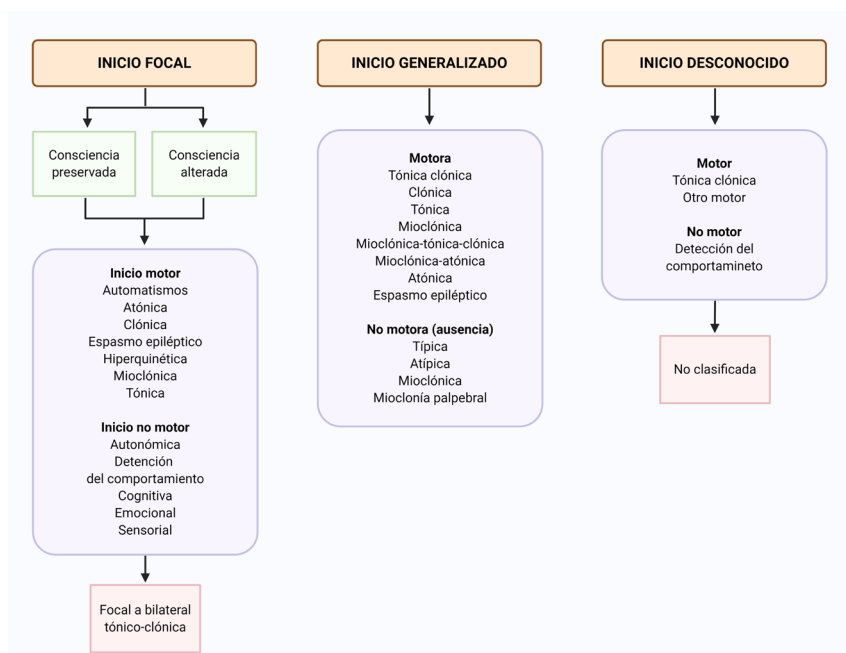


Figura 3-4 Clasificación operacional de las crisis.

La ILAE dividen en 3 categorías, crisis generalizadas, crisis focales y de inicio desconocido. Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, Editado de: Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the Ilae Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522522–530.

B. Crisis generalizadas

De inicio generalizado

1. Motoras

- a. **Tónico-clónicas:** también llamadas gran mal. Se manifiestan por rigidez muscular seguido de contracciones musculares violentas acompañado de pérdida de la conciencia.²⁶
- b. **Clónicas:** el paciente presenta temblor muy rápido que se continúa de sacudidas prolongadas de los brazos, piernas, y cuerpo.²³
- c. **Mioclónicas:** son episodios únicos, irregulares y recurrentes, usualmente son bilaterales, simétricas y sin alteración de la conciencia.²³
- d. **Tónicas:** el tono muscular se encuentra aumentado de manera brusca o gradual, predominantemente el cuello y miembros superiores. Suelen tener una duración de 10 a 15 segundos y es por esa razón que si las personas están de pie caen súbitamente.²⁷
- e. **Mioclónicas-atónicas:** incluye una crisis mioclónica junto con la posterior pérdida del tono muscular de forma súbita y bilateral; es difícil diferenciarlas de las crisis atónicas.²⁸
- f. **Atónicas:** pérdida súbita y bilateral del tono muscular, y aunque no hay pérdida de la conciencia si hay caídas frecuentes (drop attacks).²⁸
- g. **Espasmo epiléptico:** se caracteriza por una breve y brusca contracción de los músculos del tronco y proximales de los miembros superiores; generalmente la contracción es de mayor duración que las crisis mioclónicas, pero no tanto como la crisis tónica.²⁴

2. No motoras (de ausencia)

Llamadas también pequeño mal. Se caracterizan por alteración temporal de la función cerebral con pérdida repentina de la actividad consciente (a esto se le conoce como ausencia) u otro cambio anormal del comportamiento.²⁹

- a. **Típicas:** predominan de 6 a 12 años; se manifiestan como episodios de miradas

fijas o perdida, en los cuales hay cese de la actividad neuronal. Ocurren varios episodios al día, pasan inadvertidas e interfieren en el desempeño académico.²⁹

- b. **Atípicas:** se diferencian de las típicas por episodios de ausencia de mayor duración, posterior a la crisis el paciente presenta mareos, confusión o cefalea que pueden durar de 5 a 30 minutos y, el electroencefalograma muestra picos de ondapunta de dos ciclos por segundo.²⁸
- c. **Mioclónica**
- d. **Mioclónicas-palpebral:** se presentan cuando el paciente cierra los ojos al haber luz constante.²³

C. Crisis de inicio desconocido

Son crisis en las que no está claro si el comienzo es focal o generalizado. Las crisis de las que no se conoce su inicio pueden ser llamadas por alguna característica que presenten, ya que pueden ser motoras, no motoras, tónica-clónica, espasmo epiléptico o detención del comportamiento.²⁵

Si la información es insuficiente para establecer un diagnóstico, la crisis se nombrará como no clasificada.⁴⁰

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de las convulsiones y las epilepsia se sugieren los siguientes exámenes complementarios:^{26, 27}

- Biometría hemática
- Punción lumbar
- Electroencefalografía (EEG)
- Tomografía computarizada (TC)
- Imágenes por resonancia magnética (RM)
- Resonancia magnética funcional (RMf)

Las crisis epilépticas deben diferenciarse de los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE), un

grupo de trastornos que en la clínica simulan una crisis epiléptica pero no son causados por actividad neuronal anormal.³⁰

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS

Estos fármacos se han diseñado para modificar la excitabilidad neuronal causante de las crisis (ver figura 3-5 y tabla 3-3). Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos se clasifican en tres categorías principales:

- Productos que limitan la descarga sostenida y repetitiva de neuronas, efecto mediado al inducir el estado inactivado de los conductos de Na⁺ activados por voltaje.

- Productos que inhiben los conductos de Ca²⁺ activados por voltaje, que generan las corrientes de Ca²⁺ de tipo T.
- Productos que intensifican la inhibición sináptica mediada por el ácido gammaaminobutírico (GABA, γ-aminobutyric acid).³¹

A. Fármacos moduladores del Canal de Sodio

Mecanismo de Acción: limitan y modulan la activación repetitiva de los potenciales de acción que se dan por una despolarización sostenida. Además, disminuyen la velocidad con la que los canales de Na⁺ se recuperan de la inactivación, por lo que tiene un efecto estabilizador de las membranas excitables.³¹

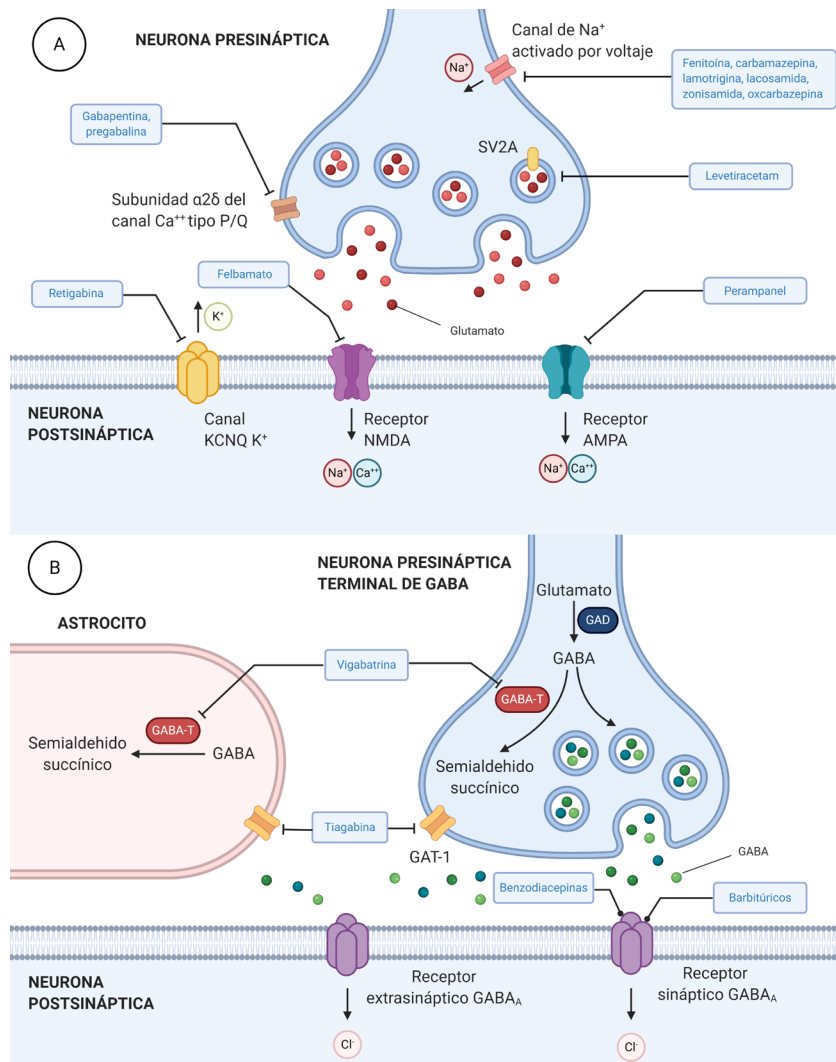


Figura 3-5 Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivos.

Los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsivos son tan variados como resultado de la gran cantidad de dianas farmacológicas. A Algunos actúan en canales específicos de iones como Na⁺, K⁺ y Ca²⁺. B Otros en cambio, modifican el metabolismo de neurotransmisores inhibitorios como el GABA; ya sea potenciando sus efectos (benzodiazepinas y barbitúricos), impidiendo que este sea degradado (vigabatrina) o prolongando su permanencia en el espacio sináptico (tiagabina). Imagen por: Luis José Ramírez Osorio, adaptada de Biorender. Editado de: farmacología de katzung.

1. Iminostilbenes (Carbamazepina, Oxcarbazepina, Eslicarbazepina Acetato)

Carbamazepina: se considera como el tratamiento primario de las convulsiones tónico clónicas, focal a tónico clónica bilateral y focales. Al utilizarse se deben monitorear los parámetros renales, hepáticos y hematológicos.³¹

Oxcarbazepina: es un inductor enzimático menos potente que la carbamazepina, haciendo que esté relacionado con un incremento de biodisponibilidad de fenitoína y valproato. Se usa como monoterapia o terapia en conjunto con otros fármacos para convulsiones focales en adultos, y como monoterapia en convulsiones focales en niños.³¹

Eslicarbazepina acetato: es similar al de la oxcarbazepina, ya que ambos son pro-drogas que tienen el mismo metabolito activo, la S-licarbazepina. Está indicado como monoterapia o terapia de apoyo para convulsiones focales.³¹

2. Hidantoínas (Fenitoína)

Se deben de usar en crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas. Es ineficaz en crisis de ausencia y en mioclónicas. Además de su papel modulando el Na⁺, estimula la bomba Na⁺/K⁺, por lo cual disminuye la conductancia de Ca²⁺, facilitando la actividad de GABA.³²

3. Lacosamida

Es efectiva en convulsiones focales en pacientes mayores de 17 años. Puede ser utilizada en monoterapia o en tratamiento complementario.^{33,34}

4. Lamotrigina

Regula la liberación de neurotransmisores como glutamato y aspartato, además de bloquear canales de calcio.³⁴

Utilizada en monoterapia y terapia complementaria de convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas en el adulto, y en el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y adultos.^{33,34}

B. Fármacos reguladores del canal de calcio

1. Bloqueadores Canal de Calcio tipo T

Mecanismo de acción: reducen la actividad de los canales de calcio tipo T en las neuronas del tálamo.^{33,34}

Succinimidas (Etosuximida)

Al actuar en los grupos neuronales del tálamo, lugar donde se generan las crisis de ausencia, son útiles en el manejo de este tipo de convulsiones.

2. Moduladores del Canal de Calcio–Ligando $\alpha_2\delta$

Mecanismo de acción: estas moléculas se unen con alta afinidad a una proteína en membranas corticales, la subunidad $\alpha_2\delta_1$ del canal de Ca²⁺, regulando así la excitabilidad neuronal.^{33,34}

Gabapentina/pregabalina

A pesar de su diseño como agonistas GABA, ni la gabapentina ni la pregabalina imitan al GABA. Sus usos terapéuticos incluyen convulsiones de inicio focal, fibromialgia y dolor neuropático.^{33,34}

C. Fármacos que modifican la actividad GABA

1. Moduladores de los Receptores Alostéricos de GABA

Mecanismo de acción: actúan como moduladores alostéricos de la función del receptor GABA, aumentando la afinidad de receptor GABA por el GABA.³⁴ Aumentan la frecuencia y prolongan la apertura de los canales de cloruro activados por GABA, mejorando así la inhibición sináptica.^{34,35}

a. Benzodiazepinas

A dosis terapéutica ejercen su papel en el receptor GABA; a dosis más altas, pueden reducir disparos sostenidos de alta frecuencia. Estas altas concentraciones se utilizan en pa-

cientes en estado epiléptico y rebasan por mucho a aquellas concentraciones utilizadas para convulsiones o ansiedad.³⁴

Clonazepam: útil en terapia de convulsiones de ausencia y mioclónicas en niños. Sin embargo, se alcanza tolerancia después de 1-6 meses de administración de este. Sus efectos adversos son dependientes de dosis, se pueden reducir si la dosis se parte en dos o tres veces al día.³⁴

Diazepam: es utilizado para tratamiento de estatus epiléptico, pero la duración de su efecto se reduce por su rápida redistribución. Los principales efectos adversos son somnolencia y letargia. Las convulsiones se exacerban o se precipita a un estado epiléptico con la discontinuación abrupta.³⁴

b. Barbitúricos

Sumada a su actividad sobre el GABA, bloquean la entrada de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas (fenobarbital) inhibiendo la liberación de neurotransmisores y reduciendo la transmisión sináptica. También disminuyen la excitabilidad por glutamato y afecta la conductividad de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} (primidona).³⁵

Fenobarbital: efectivo en crisis en neonatos. Segunda opción en crisis generalizadas y parciales a cualquier edad, pero principalmente en niños.

Pueden generar sedación en adultos y en niños irritable, incluso en niveles terapéuticos.³⁵

Primidona: segunda elección en las crisis generalizadas secundarias y parciales. Sus reacciones adversas medicamentosas son similares a las del fenobarbital, pero se observa una somnolencia pronunciada después de la administración del fármaco, además de la posibilidad de presentar ataxia y vértigo.³⁵

2. Inhibidores de la respuesta GABA/GABA transaminasa

Actúan por dos mecanismos:

Inhiben el transportador de GABA por GAT-1 (transportador GABA tipo 1), disminuyendo la captación de GABA en las neuronas y la glía,

y prolongando el tiempo de permanencia de GABA en el espacio sináptico. Este es el mecanismo por el cual actúa la tiagabina.³⁹

Inhiben irreversiblemente la principal enzima degradante para GABA, GABA transaminasa, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de GABA en el cerebro. Este efecto, mismo que utiliza la vigabatrina, da como resultado un aumento de GABA extracelular en sus receptores y una transmisión GABAérgica potenciada.³⁹

Tiagabina: es eficaz como terapia complementaria para las convulsiones focales refractarias con o sin generalización secundaria.³⁹

Vigabatrina: aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) como terapia complementaria para adultos en ataques focales refractarios con trastornos de la conciencia. Además, la vigabatrina se designa como un medicamento huérfano para el tratamiento de los espasmos infantiles.³⁹

D. Fármacos moduladores de la vesícula sináptica 2A

Mecanismo de Acción: se sugiere que su interacción con la proteína vesicular sináptica SV2A media los efectos anticonvulsivos. La SV2A es una glucoproteína transmembrana, cuya función neuronal no se comprende completamente, pero la unión del levetiracetam a SV2A podría modificar la liberación de glutamato y GABA a través de una acción sobre la función vesicular.³³

Levetiracetam: tiene cierta capacidad de inhibir canales de Ca^{2+} de tipo N y la liberación del Ca^{2+} intracelular.³³ Está indicado como tratamiento adjunto de las convulsiones focales en adultos y niños, para las convulsiones tónico-clónicas de inicio primario, y para las convulsiones mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil.³⁹

E. Fármacos con mecanismos de acción mixto

Topiramato

Su acción anticonvulsivante puede ser resultado de:

- Reducción de corrientes de Na⁺ sensibles a voltaje en células granulosas del cerebelo, y puede actuar sobre el estado inactivado del canal de una manera similar a la de la fenilhidantoína.
- Activación de la hiperpolarización de la corriente de K⁺.
- Aumento las corrientes de receptor GABA postsinápticas.
- Limita la activación de los subtipos AMPA-cainato.
- Inhibe débilmente la anhidrasa carbónica.³⁶

Su efecto farmacológico es de utilidad en epilepsia generalizada, parcial y primaria recién diagnosticada. Estudios adicionales detectaron que el topiramato

será eficaz como fármaco único en epilepsia parcial difícil de tratar y en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas rebeldes.³⁶

Valproato

Muestra efectos semejantes a los de fenilhidantoína y etosuximida. A concentraciones de valor terapéutico, el valproato inhibe la activación repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de las neuronas corticales o de la médula espinal. El valproato es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tonicoclónicas.³⁶

F. Otros Fármacos Anticonvulsivantes

Antagonistas del receptor AMPA

Mecanismo de Acción: antagonizan selectivamente y de forma no competitiva el receptor de glutamato ionotrópico de tipo AMPA. A diferencia de los antagonistas de NMDA, que acortan la duración de las descargas repetitivas, los antagonistas de los receptores AMPA impiden la activación repetitiva de las neuronas.³⁹

TABLA 3-2 EFECTOS ADVERSOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

EFFECTO	CBZ	PB	VPA	OXC	LTG	TPM	LEV
Cosmético	+	+	++	+			
Ganancia de peso	+		++				
Dislipidemia	++	+	+	+	+		
LES farmacógeno	++						
Leucopenia	++		++				
Trombocitopenia			++				
Anemia aplásica	+						
Arritmia	++						
Somnolencia	+	++					
Teratogenicidad	+	++	++	+		+	
Psicosis						+	++
Glaucoma	+					+	
Hiponatremia	++			++			
Falla hepática			++				
Osteoporosis	+	+					

CBZ: carbamazepina PB: pregabalina VPA: valproato OXC: oxcarbamazepina LTG: lamotrigina TPM: topiramato LEV: levetiracetam

TABLA 3-3 MECANISMO DE ACCIÓN Y DIANA FARMACOLÓGICA DE ANTICONVULSIVANTES

MOLÉCULA EFECTORA Y ACTIVIDAD	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Moduladores del conducto de Na ⁺ que intensifican la inactivación rápida	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA	Bloquean la propagación del potencial de acción. Estabilizan las membranas neuronales. ↓ Liberación de neurotransmisor, descargas focales y propagación de la convulsión.
Moduladores del conducto de Na ⁺ que intensifican la inactivación lenta	LCM	↑ Adaptación de la frecuencia de picos. ↓ Andanadas AP, descargas focales y propagación de convulsiones. Estabilizan la membrana neuronal.
Antagonistas del conducto de Ca ²⁺	ESM, VPA, LTG	↓ Liberación de neurotransmisor (tipos N-y-P). ↓ Despolarización lenta (tipo T) y descarga de espigas-ondas.
Ligandos α2δ	GBP, PGB	Modula la liberación de neurotransmisor.
Moduladores alostéricos del receptor GABAA	BZD, PB, FBM, TPM, CBZ, OxCBZ	↑ Hiperpolarización de la membrana y umbral para convulsiones. ↓ Descargas focales.
Inhibidores de la captación de GABA/ Inhibidores de GABA-transaminasas	TGB, VGB	↑ Niveles de GABA extrasinápticos e hiperpolarización de membrana. ↓ Descargas focales. Agravan las descargas de espiga/onda.
Ligando de proteína SV2A	LEV	Se desconoce; puede disminuir la liberación del transmisor.
Antagonistas del receptor de AMPA	PB, TPM	↓ Neurotransmisión excitadora rápida y descargas focales.

ACZ, acetazolamida; BZD, benzodiacepinas; CBZ, carbamazepina; ESM, etosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OxCBZ, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; DGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; ZNA, zonisamida.

Perampanel

Aprobado como terapia adjunta para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal en pacientes mayores de 12 años, con o sin convulsiones generalizadas.³⁹

Otras: aumento de peso, alteraciones cosméticas, gastritis, urolitiasis, trastornos metabólicos (hiperlipidemia, hipotiroidismo, osteoporosis).

Efectos adversos de los Fármacos Anticonvulsivantes

Ocurren hasta en el 25% de los pacientes en tratamiento, la mayoría de éstos responden a la disminución o ajuste de la terapia, sin embargo, en algunos casos será necesario suspenderlos o cambiarlos.

Los efectos adversos más comunes son de este grupo de fármacos son (ver tabla 3-2):

Del sistema nervioso: somnolencia, ataxia, disartria, visión borrosa, nistagmos, fatiga, alteraciones del sueño y del comportamiento

Interacciones Medicamentosas Anticonvulsivantes

Las interacciones medicamentosas son aquellas en las cuales el metabolismo de un medicamento es inhibido o inducido, por lo que causa una disminución o aumento de la intensidad y duración de sus efectos biológicos, respectivamente. La cronicidad de los tratamientos anticonvulsivantes favorece el riesgo de interacciones medicamentosas, tanto de los anticonvulsivantes entre sí, como de otras medicaciones utilizadas por el paciente para tratamiento de comorbilidades.

Ideas Clave

- » Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por mecanismos que generan potenciales de acción y, consecuentemente, descargas anormales excesivas.
- » Las neuronas son células excitables especializadas para la captación de estímulos y la conducción del impulso nervioso.
- » Las neuronas representan la unidad básica y funcional del sistema nervioso central.
- » Las señales nerviosas se transmiten mediante los potenciales de acción, que son cambios rápidos del potencial de membrana y que se extienden rápidamente a lo largo de la fibra nerviosa.
- » Son tres fases necesarias para la generación del potencial de acción: fase de reposo, fase de despolarización y fase de repolarización.
- » El sitio en el que dos neuronas se aproximan y se produce una comunicación interneuronal funcional se llama sinapsis.
- » Las sinapsis química está formada por una célula presináptica, una postsináptica y la hendidura sináptica. Constituyen la mayoría de sinapsis del sistema nervioso central.
- » La información recorre el sistema nervioso central (SNC) en forma de impulsos nerviosos, sin embargo, cada impulso puede: quedar bloqueado, convertirse en una cadena repetitiva, o integrarse con otros procedentes.
- » La mayoría de las sinapsis excitadoras rápidas en el SNC utilizan glutamato como neurotransmisor.
- » Las transmisiones inhibitoria en su mayoría utilizan GABA y glicina.
- » Los neurotransmisores son sustancias que intervienen en la señalización química de las neuronas.
- » Los neurotransmisores se pueden categorizar en tres grupos mayores: transmisores de molécula pequeña, péptidos, transmisores gaseosos.
- » Las causas de las crisis epilépticas se clasifican según el grupo etario.
- » Una convulsión es consecuencia de un des-balance entre la excitación neuronal excesiva y sincrónica (neurotransmisores excitatorios), y los defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal (neurotransmisores inhibitorios).
- » La sumación en tiempo y espacio puede generar respuestas en grupos neuronales que no estaban involucrados.
- » La ILAE (International League Against Epilepsy) divide las crisis en tres categorías: crisis generalizadas, crisis focales y de crisis de inicio desconocido.
- » Para el diagnóstico de las convulsiones y las epilepsia se sugieren los siguientes exámenes complementarios: biometría hemática, punción lumbar, electroencefalografía (EEG), Tomografía computarizada (TC), Imágenes por resonancia magnética (RM), Resonancia magnética funcional (RMf).
- » Las crisis epilépticas deben diferenciarse de los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE), un grupo de trastornos que en la clínica simulan una crisis epiléptica pero no son causados por actividad neuronal anormal.
- » Los mecanismos de acción de los anticonvulsivos se clasifican en tres categorías principales: productos que limitan la descarga sostenida y repetitiva de neuronas, productos que inhiben los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje y productos que intensifican la inhibición sináptica mediada por el ácido gammaaminobutírico.
- » Los efectos adversos más comunes son de este grupo de fármacos son: somnolencia, ataxia, disartria, visión borrosa, nistagmos, fatiga, alteraciones del sueño y del comportamiento.
- » La cronicidad de los tratamientos anticonvulsivantes favorece el riesgo de interacciones medicamentosas, tanto de los anticonvulsivantes entre sí, como de otras medicaciones utilizadas por el paciente para tratamiento de comorbilidades.

Autoevaluación del Conocimiento

1. ¿Cuáles son las características estructurales y funcionales que le permiten a la neurona ser considerada la unidad funcional del sistema nervioso?
2. ¿Cuáles son las características de un potencial de acción normal?
3. ¿Cuáles son las fases de un potencial de acción?
4. ¿En qué consiste el periodo refractario?
5. ¿Qué es un neurotransmisor y cómo se clasifican?
6. ¿Cuáles son los principales neurotransmisores excitatorios?
7. ¿Cuáles son los principales neurotransmisores inhibitorios?
8. ¿Cuáles son los requisitos para que una sustancia sea considerada neurotransmisor?
9. ¿Qué importancia tienen los neurotransmisores en la fisiopatología de las convulsiones?
10. ¿Qué es el síndrome convulsivo?
11. ¿Qué es una convulsión?
12. ¿Cuál es la diferencia entre crisis convulsiva y epilepsia?
13. ¿Qué es un estatus convulsivo?
14. ¿Cuál es la importancia de clasificar las crisis convulsivas de acuerdo al grupo etario?
15. ¿En qué consiste la clasificación operacional de las crisis epilépticas de la ILAE?
16. ¿Cuáles el mecanismo básico por el cual se produce una convulsión?
17. ¿Cuáles son las características de un grupo celular de una zona epileptógena?
18. ¿Cuáles son las características de las neuronas pertenecientes a un área epileptógena?
19. ¿Cuáles son los mecanismos de acción por los cuales actúan las diferentes familias de anticonvulsivantes?
20. ¿Cuáles son las principales dianas farmacológicas de los antiepilepticos?
21. ¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes ocasionadas por fármacos anticonvulsivantes?

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Marcos, paciente masculino de 12 años de edad, asiste a consulta al centro de salud que usted dirige por presentar una faringoamigdalitis bacteriana. En la consulta, la madre consulta por vitaminas para mejorar el rendimiento escolar de su hijo; refiere antecedente de retraso en el desarrollo con bajo rendimiento escolar. No hay datos de sufrimiento perinatal, trauma o neuroinfecciones. Según relato de la madre, los maestros de su centro educativo le notifican que Marcos, desde hace 1 año, es incapaz de prestar atención y que frecuentemente adopta una mirada fija por periodos de aproximadamente 30 segundos. La madre refiere nunca haber consultado al respecto, por lo que su hijo nunca ha recibido medicación. A la evaluación física buen estado general, con deterioro cognitivo leve. El examen neurológico es normal. El hospital más cercano no cuenta con electroencefalograma ni estudios de imagen y la madre es incapaz de costear los estudios.

Con la información presentada, responda:

- 1.- ¿Qué tipo de crisis experimenta Marcos?

- 2.- ¿A qué grupo de la clasificación de la ILAE pertenece la crisis del paciente?

- 3.- ¿Cuál sería el fármaco de elección según su tipo de crisis?

4.- ¿Cuál es el mecanismo de acción del medicamento que le indicó?

5.- Mencione reacciones adversas medicamentosas ocasionadas por el fármaco:

CASO CLÍNICO 2

Se trata de paciente femenina de 33 años de edad, procedente de zona rural del país, es llevada a la emergencia del Hospital Escuela por presentar cuatro crisis convulsivas, caracterizadas por contracción y relajación muscular de todo el cuerpo, con relajación de esfínteres y sin recuperación de la conciencia entre las crisis. Familiar de la paciente refiere antecedente de epilepsia, en tratamiento con valproato, pero ante la incapacidad de asistir al seguimiento de su enfermedad fue suspendido hace 2 meses. A la exploración física se observa cianosis, mejillas con signos de mordedura y continúa sin recuperar la conciencia.

Responda

6.- ¿Qué tipo de crisis experimenta la paciente?

7.- En base a las características de las crisis, ¿cuál sería su diagnóstico?

8.- ¿Qué medicamento y dosis le indicaría para el manejo de la emergencia?

9.- ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco?

10.- ¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes de la familia de fármacos a la que pertenece el fármaco indicado?

ACTIVIDAD GENERAL

Nombre los siguientes tipos de crisis según la ILAE e indique el fármaco más adecuado según las características de la convulsión y del paciente:

A. Una mujer despierta y ve a su esposo tener una convulsión. Ella no evidenció el comienzo de la crisis, pero describe una posición de rigidez bilateral seguida de agitación de las extremidades.

B. Un hombre de 22 años tiene crisis durante las cuales permanece completamente consciente, con la sensación de tener "los pelos de punta" y una sensación de estar enrojecido.

C. Una mujer de 27 años con epilepsia mioclónica juvenil tiene crisis que comienzan con sacudidas de ambos brazos, seguidas de rigidez de todas las extremidades y luego sacudidas rítmicas de las mismas.

REFERENCIAS

1. Snell R. Neuroanatomía Clínica. 8a ed. Philadelphia. Wolters Kluwer; 2019.
2. Boron W, Boulpaep E. Fisiología Medica. 3a ed. España. Elsevier. 2017.
3. Hall J, Guyton A. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Medica. 13 edición. España. Elsevier; 2016.
4. Koeppen B, Stanton B. Berne y Levy Physiology. 7 a ed. Philadelphia. Elsevier; 2018.
5. Fauci A., Kasper D., Hauser S., Jameson J. Longo D., Loscalzo J. Harrison Principios Básicos de Medicina Interna. 19a ed. New York. McGraw-Hill; 2017. 2542 p
6. Grossman S., Porth C. Trastornos de la Función Cerebral. En: Lopez A., Editor. Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 1382-1383, 1391 p
7. Sociedad Española de Medicina, n.d. Convulsiones, Epilepsia. [online] Fesemi.org. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/convulsiones-epilepsia> [Accesado el: 25 March 2020].
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
9. Medina M, Sell F, Calix N, Gracia F. Las Epilepsias en Honduras. *Epilepsias en Centroamerica* [Internet]. 2001 [citado el 27 Marzo 2020]; Primera Edición:23-30. Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/filemgmt/files/La%20Epilepsia%20en%20Centroamerica.df>
10. Frazin N, Geiger W. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. *Espanol.ninds.nih.gov*. 2007 [citado el 27 Marzo 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/crisis_epilepticas.htm
11. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jansen F et al. 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. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70.
12. Causas de la epilepsia y factores de riesgo. Etiología | Ápice Epilepsia [Internet]. Ápice, Asociación Andaluza de Epilepsia. [cited 29 March 2020]. Available from: <https://www.apicepilepsia.org/que-que-eses-lala-epilepsia-causas-causas-dede-la-epilepsia-epilepsia-yy-factores-factores-dede-riesgos-etiologia/>
13. Fuertes B, Gutiérrez R, Gregorio P. Tratado de Geriátrica para Residentes. 1st ed. Madrid: International Marketing and Communication; 2020.
14. Hall J and Guyton A. Estados de Actividad Cerebral: Sueño, Ondas Cerebrales, Epilepsia, Psicosis. En: Hall J and Guyton A. Tratado de Fisiología Medica. Duodécima edición. Elsevier. España. 2011. Pag 721-728.
15. Snell R. Estructura y Localización Funcional de la Corteza Cerebral. En: Snell R. Neuroanatomía Clínica. Quinta Edic
16. Castellanos RG, Barrios Peralta E, Suarez J, Nariño D. Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento. *Acta de Neurología colombiana*. 2017. Pg. 199-210.
17. Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. Fisiopatología de la epilepsia. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM. Vol. 59. 2016. Pgs. 37-41.
18. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Principios de Medicina Interna de Harrison. Edición 20. Volumen 1. Pg. 3050. McGrawhill Education. 2018.
19. Zurita B, Cortez M, Salinas P, Rodríguez A. Asociación entre rotavirus y síndrome convulsivo febril y afebril. *Gaceta Medica Boliviana*. 2016. Pgs. 110-115.
20. Definición y Tipos de Crisis [Internet]. Alce Epilepsia. 2020. [Citado 2020 Abr 03]. Disponible en: <https://www.alceepilepsia.org/epilepsia/definicion-y-tipos-de-crisis/>
21. Barreto-Acevedo Elliot, Barreto-Barra Leila, Villafuerte-Espinoza Mirla, Díaz-Vásquez Alberto, Becerra-Zegarria Alicia, Hernández-Vizarreta José et al. The infrequent sign of the Cross in temporal lobe epilepsy: case report documented with video EEG. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Oct [citado 2020 Abr 03]; 81(4): 264-269. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-S0034-85972018000400007&Ing=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3441>
22. Epilepsia [Internet]. Mayo Clinic. 2019 Agost. [Citado 2020 Abr 03]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
23. Chair J. Report of the ILAE Classification Core Group [Internet]. Citeseerx.ist.psu.edu. 2006 [ci-

- tado 4 Abril 2020]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?viewdoc=download&doi=10.1.1.589.3561&rep=rep1&type=pdf&doi=10.1.1.589.3561&rep=rep1&type=pdf>
24. Capote Gabriela, Cerisola Alfredo, Scavone Cristina. Espasmos epilépticos de inicio tardío: presentación de un caso clínico. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2009 Jun [citado 2020 Abr 05] ; 80(2): 118-122. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492009000200007&lng=es
 25. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jan-Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jan-sen F et al. Clasificación operacional de los tipos de sen F et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento Documento–Posición de la Comisión para Clasifi-Posición de la Comisión para Clasifi-cación y Terminología de la ILAE. Epilepsy & Behavior cación y Terminología de la ILAE. Epilepsy & Behavior [Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70. Dis-[Internet]. 2017 [citado el 28 Marzo 2020];70. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ponible en: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/SpanishSpanish-TraduccionTraduccion-FisherFisher-SeizureSeizure-types.pdf>
 26. Mayoclinic.org. 2020. Convulsiones–Diagnóstico Y Tratamiento–Mayo Clinic. [online] Disponible en: <<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/seizure/diagnosis-treatment/drc-20365730>> [Acceso 2 April 2020]
 27. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Mayo 03] ; 74(2): 134-136. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492003000200012&lng=es.
 28. Trastornos paroxísticos no epilépticos. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Mayo 03] ; 74(2): 134-136. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492003000200012&lng=es.
 29. Munitis P, Alonso T. Trastornos paroxísticos no epilépticos: crisis de hiperventilación psicógena. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2013 [citado 29 Abril 2020];15(58):e63-e65. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trastornos_paroxisticos_no_epilepticos.pdf
 30. Munitis P, Alonso T. Trastornos paroxísticos no epilépticos: crisis de hiperventilación psicógena. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2013 [citado 29 Abril 2020];15(58):e63-e65. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/trastornos_paroxisticos_no_epilepticos.pdf
 31. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3112018. Pgs. 254, 311-314.314.
 32. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeus The Pharmacological Basis of Therapeutics. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3152018. Pgs. 254, 315-317.317.
 33. L. Brunton L, S. Lazo J. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA. 11th ed. La Jolla, California: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITO-RES, S.A. de C. V.; 2020.
 34. Diazgranados, Chan, Saldaña, Valencia, Ramos, J., 2020. Eficacia De La Lamotrigina En Pacientes Epilépticos Fármaco Resistentes A Tratamientos En Un Centro Neurológico De Referencia En La Ciudad De Cali. [Internet] Scielo.org.co. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n2/v31n2a02.pdf> [citado 9 Mayo 2020].
 35. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 254, 3152018. Pgs. 254, 315-317.317.
 36. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeutics. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pg, 3242018. Pg, 324
 37. Gonzalez A. Estatus epiléptico. Protocolos Diagnosticos y Terapeuticos en Urgencias de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría(SEUP). 3ra edición. 2019. Pgs. 9-12.

38. Albillos M., Caballero V., Sanz M., Torraiba L. Crisis Convulsiva en Pediatría, Manejo en Urgencias. Manual de Urgencias Neurológicas. Pg. 257.
39. Brunton L, HilalBrunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilmanand Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeu-s The Pharmacological Basis of Therapeu-tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. tics. Décimo Tercera edición. Editorial McGraw Hill. 2018. Pgs. 3162018. Pgs. 316-320.320.
40. Carvalho Monteiro G, LópezCarvalho Monteiro G, López-Zuazo Aroca I, Povedano Zuazo Aroca I, Povedano Margarit B, Sánchez Herán I. Epilepsia [Internet]. Hos-Margarit B, Sánchez Herán I. Epilepsia [Internet]. Hos-pital Universitario de Guadalajara.; 2019 [cited 18 pital Universitario de Guadalajara.; 2019 [cited 18 September 2020]. Available from: <https://September 2020>. Available from: <https://www.medicineonline.es/eswww.medicineonline.es/es-epilepsiaepilepsia-articuloarticulo-S0304541219300319S0304541219300319>