

*Universidad de Ciencias Médicas*

*Santiago de Cuba*

*Facultad de Medicina No. 1*



***XXXIV Jornada Científica Estudiantil***

***Actualización de la fisiopatología y clasificación de la epilepsia***

Autores: Laura María Reyes Aguirre<sup>1</sup>

Náyade Sotomayor Tamayo<sup>2</sup>

Jorge Barros Ortega<sup>3</sup>

Tutor: Dr. Héctor José Pérez Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Segundo año de Medicina. Alumna Ayudante de Neurología.

<sup>2</sup> Estudiante de Segundo año de Medicina. Alumna Ayudante de Neurofisiología Clínica.

<sup>3</sup>Estudiante de Segundo año de Medicina. Alumno Ayudante de Cardiología.

<sup>4</sup>Doctor en Medicina. PG en Enzimología. Doctorando en Ciencias Médicas.

2023

“Año 65 de la Revolución”

## Resumen

La epilepsia es el cuarto trastorno neurológico más común y afecta a personas de todas las edades, razas, clases sociales y ubicaciones geográficas. A partir de las implicaciones significativas que tiene en la salud se decidió realizar esta revisión bibliográfica donde se recabó información de un total de 43 artículos científicos con el objetivo de analizar la información más actualizada sobre la fisiopatología y la clasificación de la epilepsia. La fisiopatología y la clasificación de la epilepsia constituyen la base para establecer la etiología de la misma, el tratamiento y el pronóstico del paciente. Los síntomas de la epilepsia pueden ser similares y variar ampliamente, desde convulsiones tónicas-clónicas hasta algunos más sutiles como la pérdida de conciencia o la confusión; y donde la anamnesis y el examen neurológico tienen un papel protagónico en el proceso de establecer su clasificación. El impacto en la calidad de vida de los pacientes puede ser significativo, pero el diagnóstico y el tratamiento adecuado pueden ayudar a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

**Palabras clave:** convulsión; crisis epiléptica; epilepsia; epilepsia /estadísticas & datos numéricos; epilepsia/ etiología; epilepsia /tratamiento.

## Abstract

Epilepsy is the fourth most common neurological disorder, affecting people of all ages, races, social classes, and geographic locations. Based on the significant implications it has on health, it was decided to carry out this bibliographic review where information was collected from a total of 43 scientific articles with the aim of analyzing the most up-to-date information on the pathophysiology and classification of epilepsy. The pathophysiology and classification of epilepsy constitute the basis for establishing its etiology, treatment, and patient prognosis. It is an extremely complex process because the symptoms can be similar and vary widely, from tonic-clonic seizures to more subtle ones such as loss of consciousness or confusion; and where the history and neurological examination have a leading role. The impact on patients' quality of life can be significant, but proper diagnosis and treatment can help control symptoms and improve quality of life.

**Keywords:** Keywords: seizure; Epileptic crisis; epilepsy; epilepsy /statistics & numerical data; epilepsy/ etiology; epilepsy / treatment.

## Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y uno de los más comunes que se caracteriza por una predisposición duradera a generar ataques o crisis epilépticas, no provocadas por ningún daño inmediato al sistema nervioso central, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de las recurrencias de las mismas.<sup>1</sup>

Una crisis epiléptica es una descarga excesiva e hipsincrónica de las neuronas en el cerebro. Normalmente, esto resulta en alteraciones paroxísticas de la función neurológica como convulsiones, desorientación, alteraciones emocionales u otros problemas comportamentales.<sup>1</sup>

Es una enfermedad antigua, que ha fascinado y asustado a científicos y profanos por igual. Antes del conocimiento práctico del sistema nervioso central, las convulsiones eran un misterio. En la antigüedad, esta enfermedad estaba acreditada a dioses y posesiones demoníacas, haciendo que los epilépticos fueran temidos y aislados.<sup>2,3</sup>

La fisiopatología de base espiritual de la epilepsia permaneció en gran medida indiscutida hasta alrededor del siglo V a. C., cuando la Escuela de Hipócrates en Grecia planteó la hipótesis de que el cerebro podría ser la causa principal de la epilepsia. Hipócrates creía que la Enfermedad Sagrada (epilepsia), no era más divina que otras enfermedades, pero fue nombrada "sagrada" debido a su aspecto característico único e inexplicable. En esencia, Hipócrates fue uno de los primeros en atribuir la epilepsia al cerebro y en sugerir que es hereditaria y no contagiosa.<sup>4</sup>

La idea hipocrática de que la epilepsia era un trastorno cerebral finalmente comenzó a ganar terreno en Europa a partir del siglo XVII y continuó durante el milenio. En 1849, el Dr. Robert Bentley Todd introdujo la idea de que el cerebro funciona a través de una fuerza eléctrica y planteó la hipótesis de que las "descargas eléctricas" en el cerebro pueden ser la causa de las convulsiones. Más tarde confirmó su hipótesis utilizando la máquina de rotación magnetoeléctrica de Michael Faraday en conejos.<sup>5,6</sup>

A principios del siglo XIX, el tratamiento farmacológico de la epilepsia comenzó a ganar terreno. En 1912, Alfred Hauptmann descubrió las propiedades anticonvulsivas del fenobarbital, uno de los medicamentos más recetados para la epilepsia en todo el mundo en la actualidad. Numerosos medicamentos

antiepilépticos (AED, por sus siglas en inglés) se introdujeron en las décadas siguientes, incluidos etosuximida, carbamazepina, valproato y varias benzodiazepinas. Hoy en día, suelen ser el tratamiento de primera línea para la epilepsia y se seleccionan según el tipo de convulsión que se tenga, así como otros antecedentes médicos pertinentes del paciente.<sup>7</sup>

Desde la antigüedad hasta tiempos relativamente modernos, las personas con epilepsia han sido privadas de sus derechos y objeto de discriminación. Hasta mediados del siglo XX, en los Estados Unidos de América, muchos estados prohibían casarse a las personas con epilepsia y algunos incluso fomentaban la esterilización eugenésica. Muchas instalaciones públicas, incluidos los restaurantes, tenían derecho a denegar el servicio a las personas con epilepsia hasta la década de 1970.<sup>7</sup>

Finalmente, a fines del siglo XX, se formaron varias sociedades internacionales para promover el conocimiento científico y social de la epilepsia. En 1997, la Liga Internacional contra la Epilepsia, la Oficina Internacional de Epilepsia y la Organización Mundial de la Salud centraron sus objetivos en abordar la conciencia política y pública sobre la epilepsia para reducir el estigma y mejorar el tratamiento.<sup>5,8</sup>

La epilepsia es el cuarto trastorno neurológico más común. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia, lo que representa aproximadamente el 0,6% de la población mundial.<sup>1</sup>

En cuanto a la prevalencia se estima que entre 5 y 10 personas por cada 1,000 tienen epilepsia activa (con crisis epilépticas recurrentes o en tratamiento antiepiléptico). La prevalencia de la epilepsia varía en todo el mundo y depende de factores como la edad, el género, el entorno geográfico y socioeconómico, y la disponibilidad de atención médica. En términos de nuevos casos por año, se estima que la incidencia es de aproximadamente 50 por cada 100,000 personas.<sup>1</sup>

En Cuba, la prevalencia de la epilepsia oscila alrededor de 6 casos por cada 1000 habitantes. Coincidiendo con las estadísticas internacionales, se registran dos “picos” de frecuencia: el primero correspondiente a los individuos menores de 20 años de edad y el segundo en ancianos mayores de 65 años.<sup>9</sup>

Un avance reciente es el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de la epilepsia. Por ejemplo, en 2018 se aprobó un nuevo

medicamento llamado cannabidiol (CBD) para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia en niños y adultos. Además, se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar nuevas terapias basadas en la modulación de la actividad cerebral. Tal es el caso de la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas en inglés) y la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la epilepsia.<sup>10</sup>

Además de los avances en el tratamiento quirúrgico sobre todo para las epilepsias refractarias, antes llamadas rebeldes (que no responden al tratamiento farmacológico), donde adquiere gran relevancia la fisiopatología y la clasificación de esta enfermedad.<sup>10</sup>

Se plantea como **problema científico**: ¿Cuál es la información más actualizada sobre la fisiopatología y clasificación de la epilepsia?

### **Justificación:**

La epilepsia es una enfermedad neurológica compleja y heterogénea que requiere una comprensión profunda de su fisiopatología para desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas. Es fundamental realizar investigaciones exhaustivas para identificar los mecanismos subyacentes que causan esta condición. Además, la clasificación de la epilepsia ha evolucionado a medida que se ha obtenido más información sobre sus diferentes formas y características clínicas. Por lo tanto, es imprescindible mantener la actualización sobre las últimas clasificaciones y criterios diagnósticos para una correcta identificación y categorización de los distintos tipos de epilepsia. Esto permitirá un tratamiento adecuado y personalizado para cada paciente.

**Objetivo:** Analizar la información más actualizada sobre la fisiopatología y la clasificación de la epilepsia.

# Desarrollo

## 1.1 Fisiopatología

Scharfman HE, et al<sup>11</sup> define el término de epileptogénesis como el proceso celular y molecular mediante el cual, un circuito neuronal previamente normal, produce una descarga paroxística hipersincrónica mediada por mecanismos de hiperexcitabilidad.<sup>11</sup>

En 2018, Jehi L, et al.<sup>12</sup> definió la zona epileptogénica como el área de la corteza que es necesaria y suficiente para iniciar las convulsiones y cuya eliminación (o desconexión) es necesaria para la abolición completa de las convulsiones. También define que esta zona epileptogénica generalmente es cortical pero también puede existir en zonas subcorticales como el tálamo.<sup>12</sup>

Las crisis epilépticas pueden ser causadas por múltiples mecanismos y, a menudo, muy diversos. Un principio que se discute a menudo es que surgen cuando hay una interrupción de los mecanismos que normalmente crean un equilibrio entre la excitación y la inhibición de las neuronas.<sup>11</sup>

Así, normalmente existen controles que evitan que las neuronas se descarguen en exceso el potencial de acción, pero también existen mecanismos que facilitan el disparo neuronal para que el sistema nervioso funcione adecuadamente. La interrupción de los mecanismos que inhiben la activación o la promoción de los mecanismos que facilitan la excitación pueden provocar convulsiones.<sup>11</sup>

En el nivel más fundamental, el sistema nervioso es una función de su medio iónico, los gradientes químicos y eléctricos, que crean el marco para la actividad eléctrica. Por lo tanto, algunos de los controles sobre la excitabilidad que se aprecian más fácilmente son las formas en que el sistema nervioso mantiene el entorno iónico. Un ejemplo es la base eléctrica del potencial de membrana en reposo.<sup>13</sup>

El potencial de reposo se establece normalmente para que las neuronas no se activen constantemente, sino que estén lo suficientemente cerca del umbral para que aún sea posible que se descarguen, dado que la generación de potencial de acción es esencial para la función del sistema nervioso. El control

del potencial de reposo se vuelve crítico para prevenir la descarga excesiva que típicamente se asocia con las crisis epilépticas.<sup>12</sup>

Normalmente existe una alta concentración de potasio dentro de una neurona y hay una alta concentración de sodio extracelular, así como iones adicionales, lo que lleva a un potencial transmembrana neto de -60 mV si se altera el equilibrio (p. ej., si el potasio está elevado en el espacio extracelular), esto puede conducir a una despolarización que promueva una actividad anormal de muchas maneras: las terminales pueden despolarizarse, lo que lleva a la liberación del transmisor, y las neuronas pueden despolarizarse, lo que lleva a una descarga del potencial de acción.<sup>13</sup>

Las bombas están presentes en la membrana plasmática para mantener los gradientes químicos y eléctricos, como la ATPasa de sodio y potasio, lo que aumenta la posibilidad de que una anomalía en estas bombas pueda facilitar las crisis.<sup>11</sup>

De hecho, como plantea Grisar T, et al<sup>13</sup> el bloqueo de la ATPasa de sodio y potasio puede conducir a la actividad convulsiva en preparaciones experimentales lo que sugiere un papel en la epilepsia.<sup>13</sup>

Como plantea Duffy S, et al<sup>14</sup> además de las bombas, la glía también proporciona controles importantes sobre la concentración de iones extracelulares, lo que ha llevado a muchos a creer que la glía es tan importante como las neuronas en la regulación de la actividad epiléptica.<sup>14</sup>

Estos hallazgos son coherentes con los mecanismos de acción conocidos de los fármacos antiepilépticos (AED) actualmente disponibles. De hecho, muchos AED se dirigen a los canales iónicos e inhiben la excitabilidad neuronal. Estos objetivos incluyen Na dependiente de voltaje  $^{+}$  canales (para fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, felbamato, rufinamida, lamotrigina, lacosamida, topiramato, zonisamida y oxcarbazepina), K  $^{+}$  canales (para retigabina) y Ca tipo T  $^{2+}$  canales (para etosuximida y ácido valproico).<sup>14</sup>

Es importante tener en cuenta que las crisis epilépticas, por sí solas, pueden conducir a cambios en los gradientes transmembrana. Por ejemplo, las convulsiones van seguidas de un aumento del potasio extracelular, como resultado de un exceso de secreción. Esto puede conducir a una elevación

transitoria del potasio extracelular que puede despolarizar aún más las neuronas. Por lo tanto, el potencial transmembrana es un punto de control que, si se altera, podría provocar convulsiones y comenzar un círculo vicioso, presumiblemente controlado por muchos factores que mantienen la homeostasis, como las bombas y la glía.<sup>11</sup>

La descarga excesiva por sí sola no necesariamente causa una convulsión. La sincronización de una red de neuronas está involucrada. Por lo tanto, es importante considerar cómo se produce la sincronización.<sup>14</sup>

Las interconexiones glutamatérgicas son un ejemplo de un mecanismo que puede conducir a la sincronización. Las células piramidales de la corteza están ricamente interconectadas entre sí mediante sinapsis glutamatérgicas. Las uniones gap en las neuronas corticales son otro mecanismo para la sincronización. Las uniones comunicantes, además, permiten una vía de flujo de corriente de baja resistencia de una célula a otra, de modo que las neuronas acopladas se sincronizan rápida y eficazmente.<sup>13</sup>

Plantea Johnston D, et al<sup>15</sup> que algunos de los cambios que se desarrollan dentro del cerebro de las personas con epilepsia también promueven la sincronización. Tales cambios son de interés en sí mismos porque pueden ser una de las razones por las cuales las convulsiones son recurrentes. Estos cambios incluyen el crecimiento de axones colaterales de neuronas excitatorias, típicamente aquellas que usan glutamato como neurotransmisor y son células principales. Un ejemplo es la célula granular del giro dentado del hipocampo.<sup>15</sup>

En estudios recientes, como el de Simonato M, et al<sup>16</sup> describe que hasta el momento se han identificado más de 2000 miARN humanos (ARN no codificantes endógenos de pequeño tamaño) y más del 50 % de estos se expresan en el cerebro. Los miARN están implicados en muchas funciones cerebrales que son relevantes para la epilepsia y la epileptogénesis, incluida la muerte celular, la neurogénesis y la plasticidad sináptica. De hecho, varios estudios respaldan la idea de que los miARN desempeñan un papel patogénico en las epilepsias de etiología genética.<sup>16</sup>

## 1.2 Clasificación de las crisis epilépticas

Una crisis epiléptica comienza desde que se presiente que va a suceder hasta que el paciente vuelve a sentirse bien.<sup>17</sup>

Los eventos se definen como: preictales, ictales, posictales e interictales. Ictal equivale a crítico y se refiere a todo lo que ocurre durante las crisis, interictal se refiere a los fenómenos cognitivo-conductuales, motores, sensoriales y afectivos que se manifiestan en un paciente con crisis epilépticas entre una crisis epiléptica y la otra. Si éstos ocurren inmediatamente después de las crisis epilépticas, deben considerarse posictales y su duración es desde segundos hasta días. Los fenómenos que anteceden a una crisis son preictales e incluyen los pródromos y el aura o crisis focal consciente.<sup>17</sup>

La clasificación del tipo de crisis epilépticas tiene consecuencias importantes para determinar la etiología, el tratamiento y el pronóstico general.<sup>18</sup>

En la literatura científica revisada, es posible dilucidar pequeñas imprecisiones con respecto a la clasificación de las crisis epilépticas, los estudios de JF Rocca WA et al<sup>17</sup>, Berg AT et al<sup>18</sup> y Muro VM et al<sup>19</sup> la expresan con un cierto grado de simplificación y con el uso de terminología antigua.

En contraposición, el estudio de Milligan TA, et al<sup>20</sup> ofrece una clasificación más reciente de las crisis epilépticas basada en la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)<sup>8</sup>, y en la revisión de clasificaciones anteriores usando terminología y conceptos apropiados para la era moderna.<sup>20</sup>

Sarmast ST, et al<sup>21</sup> plantea que las terminologías más antiguas como crisis epiléptica simple-parcial, compleja-parcial, psíquica y secundariamente generalizada fueron eliminadas de la nueva clasificación debido a serias críticas, ya que no eran completamente comprendidas por el paciente o el público y estos y no el personal de la salud, son los que en su mayoría presencian las crisis.<sup>21</sup>

La clasificación revisada<sup>19-20</sup>, se basa en tres características:

1. Origen de la convulsión en el cerebro.
2. Grado de conciencia durante la convulsión.
3. Nivel de movimiento corporal.

Según la primera característica, una crisis puede ser de inicio focal (ocurren cuando se originan actividades eléctricas anormales de un lado del hemisferio cerebral, que pueden progresar hacia el otro lado) o de inicio generalizado

(actividades eléctricas anormales que comienzan simultáneamente en los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo y luego se extendieron a otras redes neuronales cerebrales evidenciadas por la presentación clínica del paciente o las características del EEG); o ser de origen desconocido.<sup>19</sup>

La segunda característica implica que la conciencia (conocimiento de uno mismo y del entorno) está intacta o que la conciencia está deteriorada, mientras que la última característica significa que la crisis puede ser de inicio motor o no motor.<sup>19</sup>

Las crisis de inicio desconocido pueden ser motoras/no motoras o no clasificadas. Sin embargo, la clasificación puede omitirse, especialmente cuando es difícil establecer el nivel de deterioro de la conciencia como en las crisis repentinas y breves.<sup>18</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior, las crisis epilépticas se clasifican en:<sup>19</sup>

□ **Focales** que pueden ser:

Según el grado de conciencia:

1. Consciente: sin pérdida de conciencia.
2. Conciencia Alterada: con pérdida de conciencia.
3. Focal a tónico-clónico bilateral: Las crisis parciales (consciente o conciencia alterada) pueden convertirse en generalizadas.

Según nivel de movimiento corporal:

1. Motoras:

- Automatismos.
- Atónicas.
- Tónicas
- Clónicas.
- Hiperquinética.
- Mioclónicas.
- Espasmo Epiléptico.

2. No Motoras:

- Autonómica.
- Cognitiva.
- Emocional.
- Sensorial.

La crisis focal puede ocurrir mientras el paciente es plenamente consciente de los acontecimientos que ocurren a su alrededor durante la convulsión; esto se llama **convulsiones conscientes focales**. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el paciente puede perder la conciencia de algunos eventos y esto se denomina **conciencia alterada focal**. Puede haber pérdida de memoria asociada (amnesia) durante el evento.<sup>22</sup>

Según Fisher RS, et al<sup>22</sup> el término aura se asocia comúnmente con crisis focales y puede ocurrir solo como un aura de deja vu, un sabor u olor extraño, o una sensación de aumento en el estómago, chasquido de labios y frotamiento de manos. En este caso, el aura se denomina convulsión consciente focal.<sup>23</sup>

Fisher RS, et al<sup>22</sup> y Falco-Walter, et al<sup>23</sup> establecen que las convulsiones focales se nombran según los primeros signos o síntomas que aparecen al comienzo de la convulsión, incluso si los últimos signos o síntomas son más notables que los primeros. La única excepción es el deterioro de la conciencia, que siempre determina el tipo de convulsión, incluso si el deterioro ocurre en la última fase del evento convulsivo.<sup>22-23</sup>

**Crisis de automatismo focal:** Comúnmente mal diagnosticado y descartado como una crisis. Es una actividad motora repetitiva que por lo general ocurre bajo una conciencia alterada y, a veces, seguida de amnesia y caracterizada por una acción repetida, como decir algo repetidamente, relamerse los labios, frotarse o deambular. Es una característica común de las crisis focales de alteración de la conciencia.<sup>22</sup>

**Crisis atónicas focales:** Pérdida del tono muscular que se presenta de manera repentina y dura unos segundos, se presenta en un solo lado del cuerpo o en una sola extremidad. Por lo general, se conserva la conciencia.<sup>22</sup>

**Crisis tónicas focales:** Aumento sostenido de la contracción muscular que dura unos pocos segundos o minutos y se presenta clínicamente como rigidez de una extremidad o el cuello.<sup>22</sup>

**Crisis clónicas focales:** Sacudidas rítmicas sostenidas de un grupo de músculos que ocurren simétrica o asimétricamente.<sup>22</sup>

Lida K, et al<sup>24</sup> describe con más detalle que Sarmast ST, et al<sup>22</sup> las siguientes crisis focales motoras.

**Crisis hiperquinéticas focales:** Asociadas con actividades musculares exageradas y, a menudo, descontroladas, como patadas agitadas, golpes.<sup>24</sup>

**Crisis mioclónicas:** Contracciones musculares breves e insostenibles que ocurren repentinamente y duran unos segundos o incluso menos de un segundo o simplemente una sacudida irregular en una parte de la cara o el cuerpo. Por lo general, se conserva la conciencia.<sup>24</sup>

**Espasmo epiléptico focal:** Contracciones musculares repentinas, incontroladas y, a veces, dolorosas que se presentan comúnmente en los niños. Clínicamente se presenta como una flexión repentina de la cintura y una flexión o extensión de los brazos y las piernas de manera focal. Cuando ocurre en bebés, se llama espasmo infantil.<sup>24</sup>

En cuanto a las crisis focales no motoras, Fisher RS, et al<sup>22</sup> las aborda con mayor profundidad que Lida K, et al<sup>24</sup> y Sarmast ST, et al<sup>21</sup>.

**Crisis autonómicas no motoras focales:** afectan el sistema nervioso autónomo y se presentan con síntomas como sensación de aumento en el estómago, sensación de calor y frío, sabor u olor extraño. Pueden considerarse auras como se mencionaba anteriormente.<sup>21</sup>

**Crisis cognitivas no motoras focales:** Cuando hay alucinaciones, ilusiones, deja vu o dificultad para hablar durante el evento.<sup>21</sup>

**Crisis emocionales no motoras focales:** Comienzan con pánico, ansiedad, miedo, alegría, llanto, depresión o cualquier otra emoción.<sup>21</sup>

**Crisis sensoriales no motoras focales:** Se presentan con sensaciones anormales como alucinaciones visuales, olfativas, auditivas, gustativas, somáticas o vértigo.<sup>21</sup>

Una crisis focal puede extenderse para involucrar redes en ambos hemisferios cerebrales que conducen a movimientos tónico clónicos. Este proceso se denomina tónico clónico de focal a bilateral. Este término distingue las crisis

que comienzan focalmente y se extienden, de focales a tónico clónicas bilaterales, de las crisis tónico clónicas generalizadas primarias, que tienen un mecanismo y una etiología diferentes.<sup>20</sup>

□ Generalizadas (siempre con alteración de la conciencia), que pueden ser:

1. Motoras:

- Tónicas.
- Clónicas.
- Tonicoclónicas.
- Mioclónicas.

2. No Motoras:

- Ausencias (típicas o atípicas).

Cross JH, et al<sup>25</sup> aborda las características de las crisis generalizadas.

**Crisis Tónicas:** Clínicamente corresponden a una flexión o extensión mantenida de un grupo muscular axial o de extremidades. Incluso puede presentarse como un giro mantenido de la cabeza o giro de los globos oculares.<sup>25</sup>

**Crisis Clónicas:** Se describen como movimientos rítmicos de grupos musculares de las extremidades en forma focal o multifocal. La convulsión clónica se caracteriza por una fase rápida de contracción seguida una fase de relajación más lenta lo cual se diferencia de los temblores. Los temblores pueden ser controlados simplemente con la presión manual sobre la extremidad sin embargo no así las convulsiones clónicas.<sup>25</sup>

Sarmast ST, et al<sup>21</sup> describe con mayor profundidades las **Crisis TónicoClónicas:**

Es el tipo de convulsión más frecuentemente asociadas a epilepsia y en su mayoría son idiopáticas, aunque existe la concepción errada de que son el único tipo. Las crisis convulsivas se dividen en dos fases, la tónica y la clónica, de donde deriva su nombre.<sup>21</sup>

Comienzan con la pérdida de la conciencia. La fase tónica puede provocar caídas y un llanto epiléptico causado por el aire forzado a través de las cuerdas vocales contraídas. En la fase clónica los músculos de la persona empiezan a contraerse y relajarse rápidamente, lo que causa la convulsión. Estas pueden variar desde pequeñas contracciones articulares hasta violentas sacudidas o

vibraciones de las extremidades. La persona puede enrollarse en posición fetal y luego extenderse mientras la convulsión se generaliza. Los ojos generalmente se mueven hacia arriba o se cierran y la lengua frecuentemente sufre laceraciones o abrasiones por la contracción sostenida de la mandíbula. Los labios y las extremidades pueden tornarse azulados (cianosis) y en algunos casos puede haber incontinencia urinaria.<sup>21</sup>

**Crisis mioclónicas:** Esta convulsión se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Doose y anteriormente se la denominaba convulsiones astáticas mioclónicas. Se caracteriza por sacudidas breves de las extremidades o del tronco, seguidas de una caída flácida.<sup>25</sup>

**Crisis de ausencia típica:** Se caracterizan por la interrupción de las actividades que ocurren repentinamente con una mirada en blanco y, en ocasiones, se asocian con una desviación de los ojos que dura de unos pocos segundos a medio minuto con una rápida recuperación posterior. Puede estar asociado con el parpadeo de los párpados.<sup>25</sup>

**Crisis de ausencia atípica:** Tiene un inicio lento con cambios significativos en el tono muscular que es más pronunciado que en ausencia típica. Tiene un pico de ondas lento en el EEG, generalmente menos de tres por segundo.<sup>25</sup>

**Tabla 1** Comparación entre terminologías antiguas y nuevas

Terminología antigua	Nueva terminología
Crisis focal con generalización secundaria	Focal a tónico-clónico bilateral
Simple Parcial	Focal consciente
Simple Compleja	Conciencia alterada focal
Grand mal	Tónico-clónico

Fuente: Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current classification of seizures and epilepsies: Scope, limitations and recommendations for future action. Cureus [Internet]. 2020 [citado el 5 de junio de 2023];12(9):e10549. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.10549>

La nueva clasificación también fomenta la caracterización del paciente en función de los recursos disponibles, como los hallazgos de la electroencefalografía (EEG), la grabación de video, la neuroimagen o el estudio genético.<sup>22</sup>

En un entorno donde los pacientes presentan convulsiones que no se ajustan a la definición de epilepsia y sin electroencefalografía, se realizará un diagnóstico de convulsión epiléptica.<sup>22</sup>

La **epilepsia focal** es un continuo de crisis epilépticas, trastornos unifocales y multifocales que se limitan a un hemisferio y pueden presentarse con cualquier tipo de convulsión focal. Se diagnostica clínicamente, pero respaldado por un EEG interictal con descargas epileptiformes focales.<sup>23</sup>

De manera similar, la **epilepsia generalizada** consta de muchos tipos de crisis, y un paciente puede presentar cualquier tipo, ya sea motora o no motora. El diagnóstico se basa en la actividad punta-onda generalizada en el EEG y, lo que es más importante, en la presentación clínica.<sup>24</sup>

La **combinación generalizada y focal** es una condición en la que un paciente tiene crisis tanto focales como generalizadas y comúnmente ocurre en bebés o niños con epilepsias graves.<sup>24</sup>

### **Limitaciones de la actual clasificación**

Auvin S, et al<sup>26</sup> establece una crítica a la actual clasificación debido a una serie de limitaciones que contiene. Por ejemplo, la clasificación no tiene en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de las crisis y la epilepsia, entre los que se encuentran la subjetividad de algunos términos como conciencia.<sup>26</sup>

Aunque Fisher RS, et al<sup>22</sup>, declara que la ILAE afirmó que las características semiológicas se utilizaron para hacer la clasificación, no se incluyeron otras características clínicas críticas, como las características preictales y posictales, ya que solo se consideraron las características ictales. Esto es crucial ya que la sintomatología evolucionó desde las características preictales a las ictales y posictales. Por lo tanto, términos como "tónico focal con auras somatosensoriales", "tónico-clónico generalizado con pródromo cognitivo", "atónico generalizado con sueño postictal" deberían haberse utilizado para incorporar características semiológicas completas.<sup>22</sup>

Esta evolución de la sintomatología de las crisis serviría como una herramienta importante para identificar la parte de la corteza involucrada como frontal, temporal, parietal u occipital. Como plantea Lüders H, et al<sup>27</sup> en su estudio, las crisis del lóbulo temporal comúnmente son precedidas por auras epigástricas; las convulsiones del lóbulo frontal son precedidas con auras olfativas que sugieren afectación del lóbulo orbitofrontal. De manera similar, las convulsiones del lóbulo parietal se presentan con auras somatosensoriales pero con sensaciones de entumecimiento, dolor u hormigueo, mientras que las convulsiones del lóbulo occipital suelen ir precedidas de auras visuales.<sup>27</sup>

Otra ventaja de incorporar esta evolución en la clasificación de las convulsiones es la capacidad tanto de los pacientes como de los médicos para reconocer eventos convulsivos de manera temprana, lo que facilitaría una intervención preventiva y, por lo tanto, una mejor calidad de vida.<sup>27</sup>

### **1.3 Etiología**

Según Lida K, et al<sup>24</sup> las categorías definidas para la etiología de la epilepsia son:

- **Lesiones cerebrales o estructurales:** Las lesiones cerebrales, como las causadas por traumatismos craneales, accidentes cerebrovasculares o tumores cerebrales, pueden causar epilepsia. Las lesiones cerebrales pueden causar cambios en la actividad eléctrica del cerebro, lo que puede provocar convulsiones.
- **Genéticas:** Anomalías congénitas, como la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge-Weber y la displasia cortical focal. Siendo esta la etiología predominante.
- **Enfermedades infecciosas o de causa inmune:** Las enfermedades infecciosas, como la meningitis, la encefalitis y el VIH/SIDA, pueden causar epilepsia. Estas enfermedades pueden provocar inflamación en el cerebro, lo que puede provocar cambios en la actividad y convulsiones.
- **Trastornos metabólicos:** Los trastornos metabólicos, como la hipoglucemia, la hipoxia y la hiponatremia, pueden causar epilepsia.

- Causa desconocida: En algunos casos, la causa de la epilepsia es desconocida. En estos casos, se habla de epilepsia idiopática o criptogénica.

Un paciente puede tener más de una etiología, y estas no son jerárquicas.<sup>24</sup>

Pillai J, et al<sup>28</sup> plantea además que describir la epilepsia como de etiología estructural requiere la identificación de un hallazgo estructural que sea la causa probable de su epilepsia. Pone de manifiesto las siguientes situaciones: un paciente con un glioblastoma en el lóbulo frontal izquierdo y convulsiones que emanan del lóbulo frontal izquierdo se clasificaría como epiléptico debido a una etiología estructural.<sup>28</sup>

Por el contrario, un paciente con convulsiones provenientes del lóbulo temporal derecho que tiene un pequeño meningioma calcificado en el lóbulo occipital no lo haría, ya que es probable que este sea irrelevante para la epilepsia. Sin embargo, si luego se encontrara que este paciente tenía convulsiones que se originaban en la región del meningioma y se propagaban al hipocampo, esta epilepsia sería estructural.<sup>26</sup>

Aunque Pillai J, et al<sup>28</sup> da una descripción detallada sobre la etiología genética, es más actualizado el artículo de Berkovic SF<sup>29</sup>. Este último refiere una explosión reciente de nueva información sobre la base genética de los síndromes de epilepsia. Tanto las mutaciones monogénicas como las poligénicas pueden provocar epilepsia. Muchas epilepsias tienen una base genética compleja con múltiples defectos genéticos que contribuyen a un estado de excitabilidad celular alterada. Por ejemplo, las variantes del número de copias, que son de novo o deleciones heredadas o duplicaciones >1 kb, se reconocen cada vez más como una fuente de mutaciones genéticas en pacientes con epilepsia. A medida que se expande el conocimiento genético, existe la esperanza de que se puedan diseñar intervenciones terapéuticas específicas.<sup>28-29</sup>

Sin embargo, Pillai J, et al<sup>28</sup> cita ejemplos de cómo identificar las etiologías genéticas y de un modo didáctico presenta situaciones clínicas como la siguiente: En particular, un paciente no tiene que someterse a pruebas genéticas si su historial familiar, EEG y semiología de convulsiones se alinean con el diagnóstico de una epilepsia genética. Por ejemplo, un paciente que tiene convulsiones auditivas conscientes focales a tónico clónicas bilaterales con hallazgos EEG de convulsiones temporales laterales derechas, así como varios miembros de la familia que también tienen la misma semiología, pueden

ser diagnosticados con base en esta presentación con lóbulo temporal lateral autosómico dominante familiar.<sup>28</sup>

Es importante notar de que no es necesario tener antecedentes familiares de epilepsia genética para realizar el diagnóstico de epilepsia genética, ya que las epilepsias genéticas pueden ser el resultado de mutaciones de novo como expresa Berkovic SF.<sup>29</sup>

Las etiologías infecciosas de la epilepsia ocurren cuando un paciente que previamente tuvo una infección del cerebro desarrolla epilepsia (en particular, este diagnóstico no se realiza cuando un paciente tiene convulsiones debido a una infección aguda). Ejemplos de causas infecciosas de epilepsia incluyen neurocisticercosis, virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y toxoplasmosis cerebral.<sup>30</sup>

Si bien muchas de estas infecciones pueden causar anomalías estructurales, dado que la causa inicial es una infección, la etiología de la epilepsia se definiría mejor como debida a una infección. La epilepsia infecciosa también se diagnostica cuando los pacientes con meningitis o encefalitis por agentes infecciosos continúan teniendo convulsiones después de la fase aguda de su infección.<sup>30</sup>

Los autores consideran necesaria hacer la acotación de que algunas de las etiologías antes mencionadas como las lesiones estructurales, las infecciones y los trastornos metabólicos; en su fase aguda; no pueden considerarse como etiologías de la epilepsia porque constituyen un daño inmediato al sistema nervioso central. En el caso de que los procesos anteriormente mencionados causen un daño estructural significativo y el paciente siga desarrollando crisis convulsivas y si cumple con el criterio para el diagnóstico establecido por la ILAE, que se mencionará a continuación, entonces podrá hacerse el diagnóstico de la enfermedad y establecer la etiología correspondiente.

Aunque en gran parte de la literatura científica se desarrollan estas explicaciones, se podría utilizarse un lenguaje más preciso a la hora de referirse a las etiologías y especificar que las etiologías antes mencionadas en su fase aguda constituyen causas de crisis convulsivas, pero no de epilepsia.

#### **1.4 Diagnóstico de Epilepsia**

De acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), mencionada anteriormente, la epilepsia se define por cualquiera de las siguientes condiciones: (1) al menos 2 crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que

ocurren con >24 h de diferencia; (2) una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de convulsiones adicionales similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) después de 2 crisis epilépticas no provocadas, que ocurran durante los próximos 10 años; y (3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia. Esta definición se estableció en 2014. La definición anterior (de 2005) incluía solo el primer criterio señalado aquí.<sup>18</sup>

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)<sup>18</sup> **la historia clínica y el examen neurológico** son las piedras angulares del diagnóstico de convulsiones y epilepsia, mientras que las evaluaciones de laboratorio sirven como pruebas complementarias. Las características importantes incluyen el contexto clínico en el que ocurrió la convulsión, incluidos los signos premonitorios, los detalles de la convulsión en sí, como la fenomenología, la capacidad de respuesta, las características focales; el estado post-ictal y la historia familiar.<sup>18</sup>

El examen neurológico valora signos focales que puedan implicar o localizar patología cerebral. Por ejemplo, el aumento del tono en un lado del cuerpo podría indicar una patología en el hemisferio contralateral, como una displasia cortical. El examen físico general también es importante para determinar si el paciente tiene una condición subyacente. Por ejemplo, las marcas anormales en la piel podrían indicar un trastorno neurocutáneo en el que la epilepsia es común, como la esclerosis tuberosa o la neurofibromatosis.<sup>18</sup>

Pillai J, et al<sup>28</sup> plantea que el **electroencefalograma (EEG)** es una prueba clave para el diagnóstico de la epilepsia que puede detectar actividad eléctrica anormal, como puntas u ondas focales (consistentes con la epilepsia focal), u ondas con puntas bilaterales difusas (consistentes con la epilepsia generalizada).<sup>28</sup>

Stafstrom CE, et al<sup>31</sup> da más detalles que Pillai J, et al<sup>28</sup> sobre que un EEG de rutina incluirá, preferiblemente, vigilia, somnolencia y sueño porque la prevalencia de anomalías epileptiformes varía en estos diferentes estados de conciencia. La hiperventilación y la estimulación fótica son procedimientos de activación realizados durante un EEG para aumentar el rendimiento de la actividad epiléptica. Tener a un paciente hiperventilando durante 3 minutos tiene un alto rendimiento de conducir a una crisis de ausencia, relacionada con el efecto provocador de crisis de la alcalosis.<sup>28,31</sup>

Verrotti A, et al<sup>32</sup> expresan que la estimulación fónica puede provocar una actividad epileptiforme paroxística o incluso una convulsión generalizada en una persona susceptible a la epilepsia generalizada. El monitoreo simultáneo de video-EEG durante horas o días puede aumentar el rendimiento diagnóstico o diferenciar un ataque epiléptico de un evento no epiléptico. El EEG puede ser repetidamente normal en alguien con epilepsia, especialmente si las convulsiones comienzan en el lóbulo frontal o temporal. En tales casos, la monitorización EEG intracraneal, por lo general en el contexto de la evaluación prequirúrgica, puede ser necesaria para definir un foco convulsivo.<sup>32</sup>

Se debe tener en cuenta que el diagnóstico de epilepsia se basa en información clínica y el EEG debe considerarse como confirmatorio, no diagnóstico.

Pillai J, et al<sup>28</sup>, Stafstrom CE, et al<sup>31</sup> y Verrotti A, et al<sup>32</sup> expresan la importancia de las **técnicas de neuroimagen**, donde destacan La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Conciernen en que estas son especialmente sensibles para las lesiones estructurales del sistema nervioso central (SNC) y hallazgos neurológicos focales en el examen (p. ej., debilidad unilateral, reflejos asimétricos) requieren neuroimagen.<sup>28,31,32</sup>

Verrotti A, et al<sup>32</sup> establece una comparación entre la TC y la RMN, planteando que esta última es más sensible que la TC y, por lo tanto, se prefiere, especialmente para la detección de malformaciones corticales, disgenesia o esclerosis del hipocampo. La TC es valiosa en situaciones agudas para detectar hemorragias, calcificaciones o tumores.<sup>32</sup>

Kim et al.<sup>33</sup> proporciona información sobre varias técnicas nuevas de imagen disponibles para ayudar en la evaluación de la epilepsia. Estas modalidades avanzadas se utilizan principalmente en centros de epilepsia para evaluaciones prequirúrgicas.<sup>33</sup>

La resonancia magnética funcional (fMRI) aprovecha la dependencia del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) para obtener imágenes de la activación neuronal y mapear la actividad epileptiforme interictal o ictal. La espectroscopia de resonancia magnética (MR) mide las concentraciones de una variedad de neuroquímicos en diferentes regiones del cerebro y, a veces, puede ayudar a localizar el foco de una convulsión. La tomografía por emisión de positrones (PET) genera imágenes del uso regional de glucosa en el cerebro con asimetrías que sugieren áreas de anormalidad interictal o ictal.<sup>32</sup>

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) compara las discrepancias locales del flujo sanguíneo, información que es más útil cuando se registra durante una convulsión. La magnetoencefalografía (MEG) evalúa los campos electromagnéticos dinámicos del cerebro y puede localizar mejor los dipolos epilépticos, incluidos los tangenciales al cuero cabelludo, que pueden pasar desapercibidos con el EEG convencional.<sup>32</sup>

Pearson TS, et al<sup>34</sup> en su estudio se refieren a la **evaluación metabólica**. En los trastornos metabólicos, las convulsiones suelen ir acompañadas de otras anomalías, como retraso en el desarrollo, vómitos inexplicables o coma. En las convulsiones neonatales, es obligatoria una evaluación metabólica, que incluye un examen de aminoácidos séricos y ácidos orgánicos en orina, y lactato en sangre para detectar enfermedades mitocondriales.<sup>34</sup>

Siguiendo esta línea, la investigación de Pearl PL, et al<sup>35</sup> menciona que además de su uso más común para evaluar la infección del SNC, el líquido cefalorraquídeo se puede analizar en busca de defectos en el transportador de glucosa (síndrome de deficiencia de GLUT1) y defectos raros (pero a veces tratables) de los neurotransmisores.<sup>35</sup>

Michelucci R, et al<sup>36</sup> declara que a medida que la base genética de las epilepsias se vaya desentrañando progresivamente, las pruebas clínicas ocuparán un papel cada vez más fundamental en la clínica. En este punto, las pruebas genéticas están disponibles para varios genes únicos, así como para trastornos genéticos complejos.<sup>36</sup>

Se puede realizar un cariotipo básico para evaluar una anomalía cromosómica, especialmente en un paciente con características dismórficas. Si se sospecha un síndrome específico, se puede solicitar un panel de epilepsia de genes seleccionados (p. ej., *SCN1A* para el síndrome de Dravet [DS]).<sup>36</sup>

Olson HE, et al<sup>37</sup> basa su investigación en microarreglo de hibridación genómica comparativa (CGH), que evalúa las regiones cromosómicas específicas para las variantes del número de copias. Cuando se sospecha mucho de un diagnóstico genético, pero otros estudios no son reveladores, el médico puede considerar la secuenciación del exoma completo del paciente y los padres, una técnica con un uso clínico en rápida expansión, especialmente en encefalopatías epilépticas de etiología desconocida.<sup>37</sup>

## 1.5 Tratamiento

Con un arsenal de más de 20 medicamentos, hasta el 70 % de las personas recién diagnosticadas que viven con epilepsia pueden tratarse con éxito. Los fármacos utilizados para tratar la epilepsia actúan disminuyendo la actividad eléctrica del cerebro, ya sea previniendo la despolarización neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio o los canales de calcio, mejorando la función de los canales de potasio, inhibiendo la excitación mediada por el neurotransmisor glutamato o promoviendo la inhibición mediada por GABA. La eficacia de estos medicamentos varía según la etiología.<sup>38</sup>

Tabla 2

<b>Mecanismo</b>	<b>Fármacos antiepilépticos</b>
Bloquear la activación repetitiva de los canales de sodio	Fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato
Mejorar la inactivación lenta de los canales de sodio	lacosamida, rufinamida
Mejorar la actividad de los receptores del ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA <sub>A</sub> )	Fenobarbital, benzodiazepinas, clobazam
Bloquea <i>los receptores de N</i> -metil- d aspartato (NMDA)	Felbamato
Bloquea los receptores del ácido	Perampanel, topiramato
<b>Mecanismo</b>	<b>Fármacos antiepilépticos</b>
propiónico (AMPA) $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5metil-4-isoxazol	
Bloquear los canales de T-calcio	Etosuximida, valproato
Bloquear los canales de calcio N y L	Lamotrigina, topiramato, zonisamida, valproato
Modula las corrientes H	Gabapentina, lamotrigina
Bloquear sitios de unión únicos	Gabapentina, levetiracetam
Inhibir la anhidrasa carbónica	Topiramato, zonisamida
Canales abiertos de potasio (KCNQ [Kv7])	retigabina
Inhibe la transaminasa GABA	La Vigabatrina

Inhibir la recaptación de GABA	tiagabina
--------------------------------	-----------

**Fuente:** Olson HE, Poduri A. 2022. Epilepsia: Cuándo realizar un análisis genético. En Epilepsia (ed. Miller JW, Goodkin HP), págs. 159–166. Wiley, Chichester, Reino Unido.

La decisión de un neurólogo de comenzar con un medicamento para las convulsiones en lugar de otro se basa en el tipo de convulsiones, la edad, otras afecciones médicas y el perfil de efectos secundarios potenciales. A menudo, se usa un medicamento de amplio espectro ya que puede faltar la descripción de la convulsión.<sup>38</sup>

El levetiracetam se ha vuelto muy popular en los últimos años como terapia de primera línea debido a su eficacia, fácil titulación y perfil de efectos secundarios bien reconocido. Anteriormente, la carbamazepina era la primera opción para las convulsiones focales, mientras que el ácido valproico era la primera opción para las convulsiones generalizadas.<sup>39</sup>

Camfield C, et al<sup>39</sup> describe que, como principio general, la medicación debe iniciarse a dosis bajas para evitar efectos secundarios. Los aumentos de dosis se pueden realizar a intervalos regulares si es necesario. El objetivo es controlar las convulsiones con la dosis más baja. Cuando falla un primer fármaco, la mayoría de los médicos optan por agregar un segundo fármaco y luego deciden si retiran o no el medicamento inicial. Se considera que una prueba adecuada es de 2 meses a una dosis terapéutica bien tolerada. Debido a las interacciones farmacológicas, la terapia combinada tiene el potencial de una alta toxicidad; sin embargo, algunas combinaciones muestran una eficacia particular, como lamotrigina más ácido valproico para las convulsiones generalizadas.<sup>39</sup>

Chadwick D, et al<sup>40</sup> en su estudio explica con detalles que, debido su mecanismo de acción, todos los medicamentos anticonvulsivos tienen efectos secundarios en el SNC. Describe el ejemplo de la somnolencia, un efecto secundario común de casi todos los AED. La lamotrigina se tolera bastante bien, pero requiere una titulación de la dosis muy lenta.<sup>40</sup>

Algunos médicos consideran suspender un medicamento si las convulsiones no se han repetido durante los últimos 2 años o más. Sin embargo, Chadwick D, et al<sup>40</sup> expresa los resultados de un análisis de 14 estudios de retiro de AED encontró que la tasa de recurrencia luego de la interrupción de AED osciló

entre 12 % y 66 % (promedio de 34 %), y el restablecimiento del tratamiento logró obtener una remisión adicional en ~80 % sin diferencias significativas entre los grupos de edad. Sin embargo, una segunda remisión puede tardar muchos años en lograrse, mientras que, en el 19%, la reintroducción de la medicación no controló las convulsiones tan bien como antes. Hasta el 23% de los que interrumpen el tratamiento desarrollan epilepsia intratable.<sup>40</sup>

Si la medicación no logra controlar las convulsiones, otras opciones incluyen terapia dietética (dieta cetogénica), cirugía de epilepsia resectiva (lesionectomía, hemisferotomía) y cirugía de epilepsia paliativa (terapia de estimulación, callosotomía) y corroboran al igual que Camfield C, et al<sup>39</sup> que el papel de la inmunoterapia para la epilepsia refractaria (aquella en la que se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos en monoterapia o en combinación) aún se está definiendo.<sup>39</sup>

El ajuste del estilo de vida es un aspecto crucial del tratamiento de la epilepsia. Optimizar el sueño, mejorar el cumplimiento de la medicación y reducir el estrés puede mejorar significativamente el resultado de la epilepsia. También son importantes los esfuerzos de prevención para reducir las causas de las epilepsias sintomáticas, como los traumatismos craneales, las lesiones perinatales y las infecciones cerebrales como la neurocisticercosis.<sup>38</sup>

## **1.6 Comorbilidad**

Brooks-Kayal AR et al<sup>41</sup> se refiere a las condiciones comórbidas, en su mayoría trastornos psiquiátricos y del comportamiento, como depresión, ansiedad, problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, discapacidad intelectual y autismo; aunque también existe comorbilidades no psiquiátricas. Estas comorbilidades, antes consideradas secundarias a convulsiones no controladas o efectos adversos de medicamentos, ahora se reconocen como parte integral del trastorno.<sup>41</sup>

Siguiendo esta línea, Cornejo et al<sup>42</sup> plantea que incluso una sola convulsión puede alterar el desarrollo neurológico al modificar la expresión y distribución de algunos receptores en ausencia de muerte neuronal, lo que lleva a cambios cognitivos y conductuales.<sup>42</sup>

Comprender el vínculo fisiopatológico entre estas condiciones asociadas y las epilepsias tendría una gran importancia y debería considerarse una prioridad de investigación.

La depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente y, curiosamente, se asocia a disfunción hipocámpica y límbica, estructuras comúnmente implicadas en los circuitos epilépticos. La asociación entre epilepsia y depresión se describe como bidireccional: los epilépticos con depresión son más frecuentemente refractarios y las personas con epilepsia tienen más probabilidades de desarrollar depresión. Alrededor del 10% de los adultos con epilepsia tienen trastorno bipolar y hasta el 30% tienen depresión.<sup>40</sup>

Surges R, et al<sup>43</sup> establece otras comorbilidades no psiquiátricas que también afectan a la población epiléptica. En la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) realizada por los autores, detectaron que los adultos con epilepsia tenían una mayor prevalencia de trastornos cardiovasculares y respiratorios, diabetes, inflamación, obesidad y otros trastornos (p. ej., dolor de cabeza, migraña, artritis). Las personas con epilepsia también tienen un mayor riesgo de mortalidad temprana y muerte súbita inexplicable por epilepsia (SUDEP).<sup>42</sup>

En una investigación reciente realizada por Beerhorst K, et al<sup>43</sup> se estudia el impacto de los medicamentos anticonvulsivos en la salud ósea se ha convertido en una preocupación importante. Los pacientes con epilepsia tienen un alto riesgo de fracturas debido a la menor densidad mineral ósea (DMO). La fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina parecen ser los medicamentos anticonvulsivos que conducen a una reducción de la DMO a través de la inducción de los resultados del sistema enzimático CYP450, pero también se ha informado osteopenia con DAE no inductores de enzimas.<sup>43</sup>

## **Conclusiones**

La epilepsia es el cuarto trastorno neurológico más común. Presenta múltiples causas y síntomas y afecta a millones de personas en todo el mundo. La fisiopatología y la clasificación de la epilepsia constituyen la base para establecer la etiología de la misma, el tratamiento y el pronóstico del paciente. El impacto de la epilepsia en la calidad de vida de los pacientes puede ser significativo, pero el diagnóstico y el tratamiento adecuado pueden ayudar a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

## Referencias Bibliográficas

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. [Internet]. 2020;54(2):185–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000503831>
2. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The history of epilepsy: From ancient mystery to modern misconception. *Cureus* [Internet]. 2021;13(3):e13953. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.13953>
3. Labat R. París, Francia: Academia Internacional de Historia de la Ciencia; Tratado acadico sobre diagnóstico y pronóstico médicos.
4. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2016;17(1):103–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.023>
5. Reynolds EH. Ginebra, Suiza: Prensa de la Organización Mundial de la Salud; 2015. Atlas: Atención de la epilepsia en el mundo.
6. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* [Internet]. 2018;45(9):1141–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.12704>.
7. 6ª ed. Maryland, EE. UU.: Fundación de Epilepsia de América; 1992. Los derechos legales de las personas con epilepsia: una descripción general de las leyes y las cuestiones legales.
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Informe oficial de la ILAE: una definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia* abril de 2014;55(4):475–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730690/>
9. Castellano SYC, Gálvez YL, Pupo LRR. Características clínicoepidemiológicas de la epilepsia de debut en adultos del municipio Las Tunas. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet]. 2018 [citado el 13 de junio de 2023];7(1):34–42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76768>
10. Manole AM, Sirbu CA, Mititelu MR, Vasiliu O, Lorusso L, Sirbu OM, et al. State of the art and challenges in epilepsy-A narrative review. *J Pers Med* [Internet]. 2022 [citado el 13 de junio de 2023];13(4):623. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/13/4/623>
11. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2023];7(4):348–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-007-0053-z>

12. Jehi L. The epileptogenic zone: Concept and definition. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2018 [citado el 13 de junio de 2023];18(1):12–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597.18.1.12>
13. Grisar T, Guillaume D, Delgado-Escuet AV. Contribution of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATPase to focal epilepsy: a brief review. *Epilepsy Res* [Internet]. 2022 [citado el 13 de julio de 2023];12(2):141–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1327744/>
14. Duffy S, MacVicar BA. Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv Neurol* [Internet]. 2019 [citado el 20 de junio de 2023]; 79:573–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10514846/>
15. Johnston D, Brown TH. The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. *Ann Neurol* [Internet]. 2020 [citado el 13 de junio de 2023];16(S1): S65–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6095744/>
16. Simonato M. Epilepsy an update on disease mechanisms: The potential role of MicroRNAs. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [citado el 14 de junio de 2023];9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00176>
17. JF Rocca WA, Fountain NB Seizures and epilepsy. In: Goldmann DR. Physicians' Information and Education Resource (PIER). American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. 2019; 50(2): 345–73.
18. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, et al. 2010. Terminología y conceptos revisados para la organización de convulsiones y epilepsia: Informe de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, 2005–2009 . 51 : 676–685.
19. Muro VM, Connolly MB. 2014. Clasificación de las crisis epilépticas y las epilepsias . En *Epilepsia* (ed. Miller JW, Goodkin HP), págs. 10–14. Wiley, Chichester, Reino Unido.
20. Milligan TA. Epilepsy: A clinical overview. *Am J Med* [Internet]. 2021;134(7):840–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.01.038>
21. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current classification of seizures and epilepsies: Scope, limitations and recommendations for future action. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado el 5 de junio de 2023];12(9):e10549. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.10549>

22. Fisher RS, Bonner AM. The revised definition and classification of epilepsy for neurodiagnostic technologists. *Neurodiagn J* [Internet]. 2018 [citado el 11 de junio de 2023];58(1):1–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562876/>
23. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2019 [citado el 11 de junio de 2023];139:73–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197668/>
24. Lida K. Diagnosis of epilepsy: Clinical definition, seizure semiology, and differentiation from acute symptomatic seizure (provoked seizure). *No Shinkei Geka* [Internet]. 2023;51(1):8–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11477/mf.1436204710>
25. Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [citado el 11 de junio de 2023];58(4):522–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276060/>
26. Auvin S. A common language of seizures and epilepsies: International League Against Epilepsy 2017 classifications. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2018 [citado el 13 de junio de 2023];60(4):329. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574712/>
27. Lüders H, Akamatsu N, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Valle A, et al. Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia* [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2023];60(6):1032–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924146> Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2016; 47 Suppl 1(s1):14–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.15281167.2006.00654.x>
28. Berkovic SF. 2020. Genética de la epilepsia en humanos. *Cold Spring Harb perspectiva Med* 10.1101/cshperspect.a022400.
29. Epilepsy Diagnosis.org. International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org>. [citado el 13 de junio de 2023]
30. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 [citado

el 3 de junio de 2023];5(6): a022426–a022426. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>

31. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G. 2018. Fotosensibilidad: epidemiología, genética, manifestaciones clínicas, evaluación y manejo . *Trastorno epiléptico* 14 : 349–362.
32. Kim H, Paige AL, Knowlton RC. 2019. Avances en neuroimagen estructural y funcional: ¿cómo guían la cirugía de la epilepsia? En *Epilepsia: mecanismos, modelos y perspectivas traslacionales* (ed. Rho JM, Sankar R, Stafstrom CE), págs. 257–282. CRC, Boca Ratón, Florida.
33. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, DeVivo DC. 2017. Espectro fenotípico del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1 DS) . *Curr Neurol Neurosci Rep* 13 : 342.
34. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. 2007. Los trastornos neurotransmisores pediátricos . *J Child Neurol* 22 : 606–616.
35. Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P, Volpi L, Dazzo E, Nobile C. 2020. Genética de la epilepsia y relevancia para la práctica actual . *Curr Neurol Neurosci Rep* 12 : 445–455.
36. Olson HE, Poduri A. 2019. Epilepsia: Cuándo realizar un análisis genético. En *Epilepsia* (ed. Miller JW, Goodkin HP), págs. 159–166. Wiley, Chichester, Reino Unido.
37. Bui A, Kim H, Moroso M, Soltesz I. 2015. Microcircuitos en epilepsia: heterogeneidad y células centrales en sincronización de red. *Cold Spring Harb perspectiva Med* 10.1101/cshperspect.a022855.
38. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. 2016. ¿El número de crisis antes del tratamiento influye en la facilidad de control o remisión de la epilepsia?. *Neurología* 37 : 19–23.
39. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. 2018. Resultados después de la recurrencia de las convulsiones en personas con epilepsia bien controlada y los factores que la influyen. El grupo de abstinencia de fármacos antiepilépticos de MRC . *Epilepsia* 37: 1043–1050.
40. Brooks-Kayal AR, Bath KG, Berg AT, Galanopoulou AS, Holmes GL, Jensen FE, Kanner AM, O'Brien TJ, Whittemore VH, Winawer MR, et al. 2019. Cuestiones relacionadas con los tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad que afectan a las comorbilidades cognitivas y neuropsiquiátricas de la epilepsia . *Epilepsia* 54 : 44–60.

41. Cornejo BJ, Mesches MH, Coultrap S, Browning MD, Benke TA. 2019. Un solo episodio de convulsiones neonatales altera permanentemente las sinapsis glutamatérgicas . Ann Neurol 61 : 411–426.
42. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. Curr Opin Neurol [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023];25(2):201–7. Disponible en: [https://journals.lww.com/coneurology/Abstract/2012/04000/Sudden\\_unexpected\\_death\\_in\\_epilepsy\\_mechanisms](https://journals.lww.com/coneurology/Abstract/2012/04000/Sudden_unexpected_death_in_epilepsy_mechanisms)
43. Beerhorst K, van der Kruijs SJM, Verschuure P, Tan IYF, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. J Neurol Sci [Internet]. 2021;331(1–2):19–25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X13002128>

## Aval del Tutor

Por medio de la presente, emitimos el presente **AVAL**, con la finalidad de dar fe respecto a la participación protagónica de los estudiantes de Laura María Reyes Aguirre, Náyade Sotomayor Tamayo y Jorge Barros Ortega, frente a la realización de la investigación:

### **“Actualización de la fisiopatología clasificación de la epilepsia”**

Aprovechamos la presente comunicación para destacar la autonomía demostrada por el equipo de investigación para la realización del mismo, en la cual la participación del tutor, fue en el orden práctico, simbólica, demostrando la suficiencia y preparación de los estudiantes involucrados.

Sin otro motivo.

Revolucionariamente:



**Dr. Héctor José Pérez Hernández**

PG en Enzimología. Doctorando en  
Ciencias Médicas.