



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guinto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez  
Carlos Lavalle Montalvo  
Alberto Lifshitz Guinzberg  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Rodolfo Rodríguez Carranza  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sierra Monge  
Manuel Sigfrido Rangel  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXI, NÚMERO 2 MARZO - ABRIL 2012

## Contenido

Fisiopatología de la epilepsia .....	1
Intoxicaciones frecuentes por medicamentos en los niños.....	7

## FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Cuando se aborda por primera vez el estudio de la epilepsia, sin perder de vista las características fundamentales de su definición, dentro de las que resalta la presencia de episodios de descarga encefálica de inicio súbito, con automatismo propio y regular, pero definitivamente desligado del ritmo de despolarización de las neuronas del sistema reticular ascendente, se tiende a considerar su fisiopatología como un fenómeno de naturaleza exclusivamente eléctrica, cuya actividad produce una serie de manifestaciones clínicas, estrechamente ligadas con la función que cotidianamente desempeñan las redes neuronales, por donde se distribuyen los estímulos anormales de trenes de potenciales propagados, generando la activación de sistemas motores y sensitivos que pueden, incluso, involucrar la participación de grupos neuronales relacionados con

los mecanismos de percepción y pensamiento en sí mismos (Fig. 1).

Sin embargo, a medida que se profundiza en su estudio y se analiza la serie de fenómenos que en su conjunto desencadenan esta entidad nosológica, difícilmente se puede sustentar la idea inicial que minimiza su fisiopatología a una serie de despolarizaciones y repolarizaciones sucesivas, que producen episodios súbitos de actividad eléctrica organizada, pero al mismo tiempo carente de sincronía con relación al resto de las funciones que desempeña el Sistema Nervioso Central (SNC); es decir, en esta entidad nosológica se generan descargas rítmicas, pero asincrónicas.

No obstante que clínicamente las crisis pueden ser generalizadas, focalizadas o secundariamente

---

generalizadas, resulta muy difícil aceptar que la actividad eléctrica de una crisis generalizada, dependa de despolarizaciones que en tiempo y en espacio, se generan repentinamente en forma simultánea y coordinada, con varias áreas de distintas zonas del encéfalo y en ambos hemisferios y que de la misma manera se recuperen, restableciendo su actividad y ritmo de descarga.

Con base en este concepto podemos entonces afirmar que todas las crisis tienen un origen focal y que en el caso de las crisis generalizadas, el punto de origen se distribuye casi instantáneamente, al resto del encéfalo. Las crisis generalizadas, de hecho, parten de un grupo muy específico de neuronas cuya actividad, focalizada y anormal, produce las señales necesarias en cuanto a magnitud, velocidad de desplazamiento y espacio, para reclutar a otras redes neuronales en el SNC, con las que en coordinación, generan una descarga generalizada.

En contraste con lo anterior, las alteraciones que sufre la actividad eléctrica de una neurona como unidad, no pueden dar lugar a la aparición de un foco de descarga capaz de influenciar la función del resto del encéfalo; para que esto ocurra, es necesario que la alteración funcional que esa neurona presenta, la padezcan en forma simultánea otras neuronas que le rodean, ya que una sola célula aislada no puede por sí misma desencadenar un fenómeno eléctrico de esta magnitud.

Cuando un grupo de neuronas contiguas comparten la misma alteración, al sumar sus potenciales en espacio y tiempo, pueden en un momento dado influenciar la actividad eléctrica y la función de otros complejos neuronales, que sin presentar la alteración que produjo el proceso original, contribuyen con la generación y propagación del fenómeno.

**Excitabilidad neuronal.-** Las neuronas anormales que forman parte del foco de epileptogénesis, muestran alteraciones estructurales en su membrana, que condicionan modificaciones sustanciales en sus características electrotónicas y, por ende, en su potencial de equilibrio y velocidad de conducción. Los procesos moleculares que convergen con la aparición de esta serie de alteraciones dieléctricas,

dependen fundamentalmente de la actividad de receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos, los que no solo condicionan severas modificaciones en los flujos iónicos, sino en la transmisión sináptica y en la comunicación intracelular.

El nivel de descarga por ejemplo, se acerca al potencial de equilibrio, por lo que en comparación con lo que sucede con una neurona en condiciones normales, la cantidad mínima de energía que se requiere para desencadenar una respuesta propagada es menor (Fig. 2); en estas circunstancias, los prepotenciales que antes eran incapaces de alcanzar el umbral de estimulación, ahora lo alcanzan, despertando respuestas propagadas sobre un axón, cuya velocidad de conducción es también muy superior a la de una neurona del mismo tipo en condiciones normales. De tal manera que en este proceso, juega un papel preponderante la actividad de canales o túbulos iónicos, tanto voltaje dependientes (ionotrópicos) como receptor dependientes (metabotrópicos).

A lo largo del fenómeno, disminuye la actividad de las neuronas inhibitorias aferentes al foco de epileptogénesis y se incrementa la aferentación de las neuronas excitatorias, desencadenando brotes de descargas epileptiformes breves, autolimitadas y de alta frecuencia.

Es en esta forma como se puede considerar entonces, que las crisis no principian de manera abrupta, sino que se desarrollan paulatinamente, a partir de cambios en la actividad eléctrica del encéfalo.

Estos brotes de descargas regulares y rítmicas de alta frecuencia, se autolimitan cuando los potenciales propagados que se generan encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización; período que al finalizar facilita el disparo de descargas anormales, que en asincronía con el ritmo de descarga de otros conglomerados neuronales, se diseminan rápidamente por el encéfalo. De tal manera las crisis no principian abruptamente, sino que se desarrollan a partir de una serie de cambios paulatinos que sufre en un momento dado, la actividad eléctrica en el SNC.

---

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

Durante el proceso de epileptogenesis, disminuye también la actividad del ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), el que como neurotransmisor, inhibe la actividad de las neuronas postsinápticas en condiciones homeostáticas.

De tal forma, que cuando se abate su liberación o síntesis o bien, disminuye el número de receptores postsinápticos sobre los cuáles actúa, decrece la electronegatividad del potencial de equilibrio, permitiendo que estímulos de menor intensidad, desencadenen la despolarización de la membrana, con la consecuente formación de potenciales de acción que se propagan rápidamente a través de la neurona postsináptica (Fig. 2).

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

**Propagación del estímulo.-** Como se señalaba en párrafos previos, del foco de epileptogenesis emergen constantemente breves brotes de descargas de potenciales propagados, que son disparados de manera rítmica y sincrónica, por grupos de células anormales que toman la función de marcapaso.

Estos trenes de descarga pueden en un momento dado potenciar sus estímulos, los que al hacer crecer su frente de onda, despolarizan áreas circunvecinas conformadas por estructuras neuronales anatómica y funcionalmente normales, que se prestan por sus

características dieléctricas, a la conducción y propagación del estímulo anormal (Fig. 1).

Es en esta forma, que el foco de epileptogenesis estructura y organiza sus propios circuitos, los que siendo anormales, los conecta con redes neuronales normales ya establecidas; y que no obstante que su función es por completo distinta e independiente a la función de las neuronas que forman parte del proceso patológico, permiten que el estímulo circule de manera reverberante o repetitiva, hasta que los cambios dieléctricos que sufren las membranas de las neuronas involucradas, provocan el desgaste y la suspensión del proceso, a través de fenómenos tales como:

1. La disminución de la velocidad de conducción;
2. La producción de períodos refractarios absolutos o relativos, con duración variable, en distintas zonas del circuito involucrado;
3. La hiperpolarización de las neuronas postsinápticas;
4. La disminución en cuanto al número de *quanta* del neurotransmisor liberado, o incluso;
5. La disminución de la permeabilidad a los iones.

**La participación del sistema inmune.-** Resulta imposible sustraernos de la influencia que los procesos inmunes ejercen sobre el organismo en sí mismo y sobretodo, sobre el sistema nervioso tanto central como periférico, a pesar de la protección que la evolución le ha proporcionado al dotarlo de una barrera vascular y de un fluido periencefálico.

Inmersos en este contexto unitario, podemos considerar que la presencia en el espacio interneuronal o intersticial de neurotransmisores neuroexcitatorios por ejemplo, o simplemente de sustancias capaces de relajar al músculo liso produciendo vasodilatación, o bien la síntesis, liberación o activación de sustancias mediadoras del dolor, como las bradikinas, el tromboxano A<sub>2</sub> o el neuropéptido Y logran en un momento dado producir una reacción neuroquímica-inmunológica

---

característica, a la que en muchas ocasiones incluso se le otorga el papel principal dentro del mecanismo fisiopatológico de la epilepsia, sin que su intervención represente en realidad, el eje central del fenómeno.

De tal manera que la simple asociación entre la presencia de algunos de los mediadores de la inflamación con crisis convulsivas, no necesariamente implica que dentro de su fisiopatología, sea la inmunidad la que juega el papel preponderante, ya que su activación también podría ser el resultado indirecto de la participación de otra serie de fenómenos, ajenos a los desencadenados por este sistema biológico.

Con base en lo anterior, difícilmente podríamos aceptar que las crisis convulsivas descontroladas y repetitivas, pudieran condicionar un proceso inflamatorio crónico en el SNC, el que más bien es el resultado de la activación de vías de señalización capaces de promover cambios en los potenciales electrotonico, de equilibrio y propagado; además de inducir modificaciones fenotípicas, desencadenadas por la activación de genes específicos de apoptosis y migración celular.

De tal manera que este proceso, no necesariamente es el resultado de la activación del sistema inmune ni de la participación de mediadores de la inflamación, cuya influencia dentro del SNC, no se limitaría a la producción de crisis epilépticas, sino que potencialmente podría provocar incluso, encefalitis.

Lo que si es factible, es que la producción de factores neuroquímicos que fuera del SNC intervienen en la activación de cascadas proteicas de inflamación, participen dentro del mismo en la producción de focos de epileptogenesis sin desencadenar, necesariamente, un fenómeno de naturaleza inflamatoria.

Son estos los elementos con los que se explican las alteraciones que sufre la función del SNC, desencadenando el cuadro clínico de epilepsia; objetivos precisos a los que se dirigen las acciones terapéuticas de distintos fármacos, produciendo:

- a) Disminución del influjo del  $\text{Na}^+$ , con lo que se logra conseguir un retardo en la despolarización;
- b) Activación de receptores inhibitorios de la neuroconducción (GABARA), produciendo potenciales inhibidores postsinápticos;
- c) Disminución del influjo de  $\text{Ca}^{++}$ , evitando la liberación de las vesículas sinápticas y por ende, del neurotransmisor;
- d) La activación los túbulos iónicos voltaje-dependientes del  $\text{K}^+$ , prolongando la duración de los períodos refractario absoluto y relativo del potencial de acción;
- e) El bloqueo de receptores que facilitan la transmisión sináptica y la transducción de la señal; y
- f) La inactivación de los receptores del Glu, disminuyendo la excitabilidad neuronal.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico y clasificación de la enfermedad y habiendo descartado un posible factor etiológico, es imperativo tomar en consideración, antes de decidir una intervención terapéutica, el riesgo de recurrencia, la edad de aparición y el pronóstico y sopesar objetivamente, las ventajas y desventajas de la prescripción farmacológica a largo plazo.

La selección de la droga antiepiléptica deberá sustentarse, por un lado, en su efecto químico, el cual debe estar dirigido al control específico de la alteración fisiopatológica que se desea modificar, de acuerdo al diagnóstico y clasificación de la enfermedad; y por el otro, en la efectividad, seguridad y tolerabilidad del fármaco, considerando, invariablemente, que la monoterapia representa siempre la meta a alcanzar y que debe prescribirse la dosis más baja sugerida en la literatura, antes de incrementarla y alcanzar con ello, su máxima concentración orgánica, de acuerdo a su vida media y tiempo de eliminación; con ello, se podrá asegurar una mejor calidad de vida y un adecuado desarrollo intelectual y social.

Figura 1

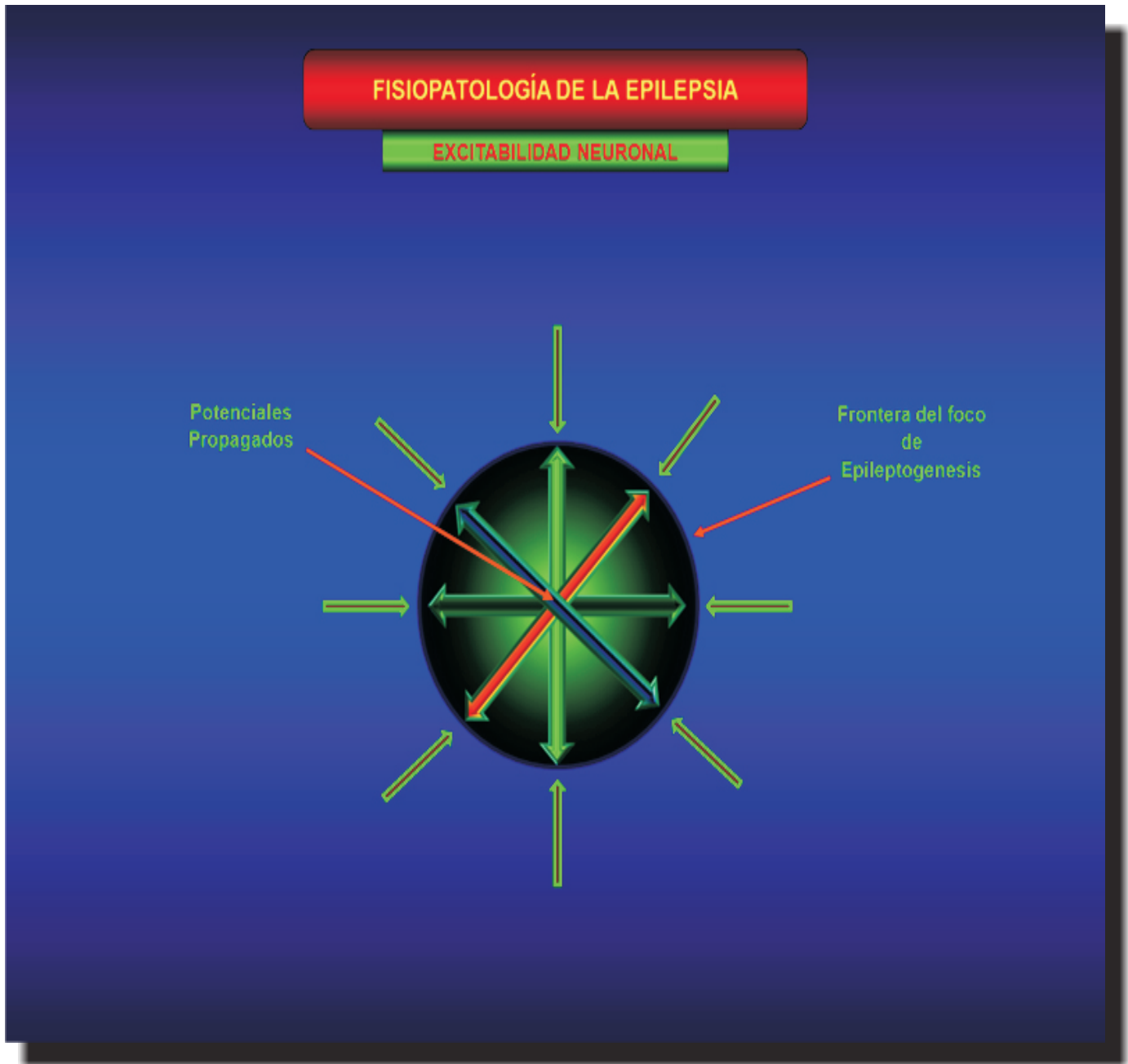


Fig. 1.- El foco de epileptogenesis, equivale a una pequeña área tridimensional localizada en alguna zona de la masa celular encefálica, de la cual parten potenciales propagados que recorren distancias variables en todas direcciones y sentidos, simulando una esfera irregular diminuta, cuyos límites corresponden a un frente de onda en período refractario ya sea absoluto (PRA) o relativo (PRR), que le impide su expansión más allá de sus fronteras (Bloqueo de salida) pero que al mismo tiempo, evita que estímulos externos invadan su territorio (Bloqueo de entrada), al encontrar prolongado de manera infinita su velocidad de conducción en los límites impuestos por ese mismo frente de onda.

Figura 2

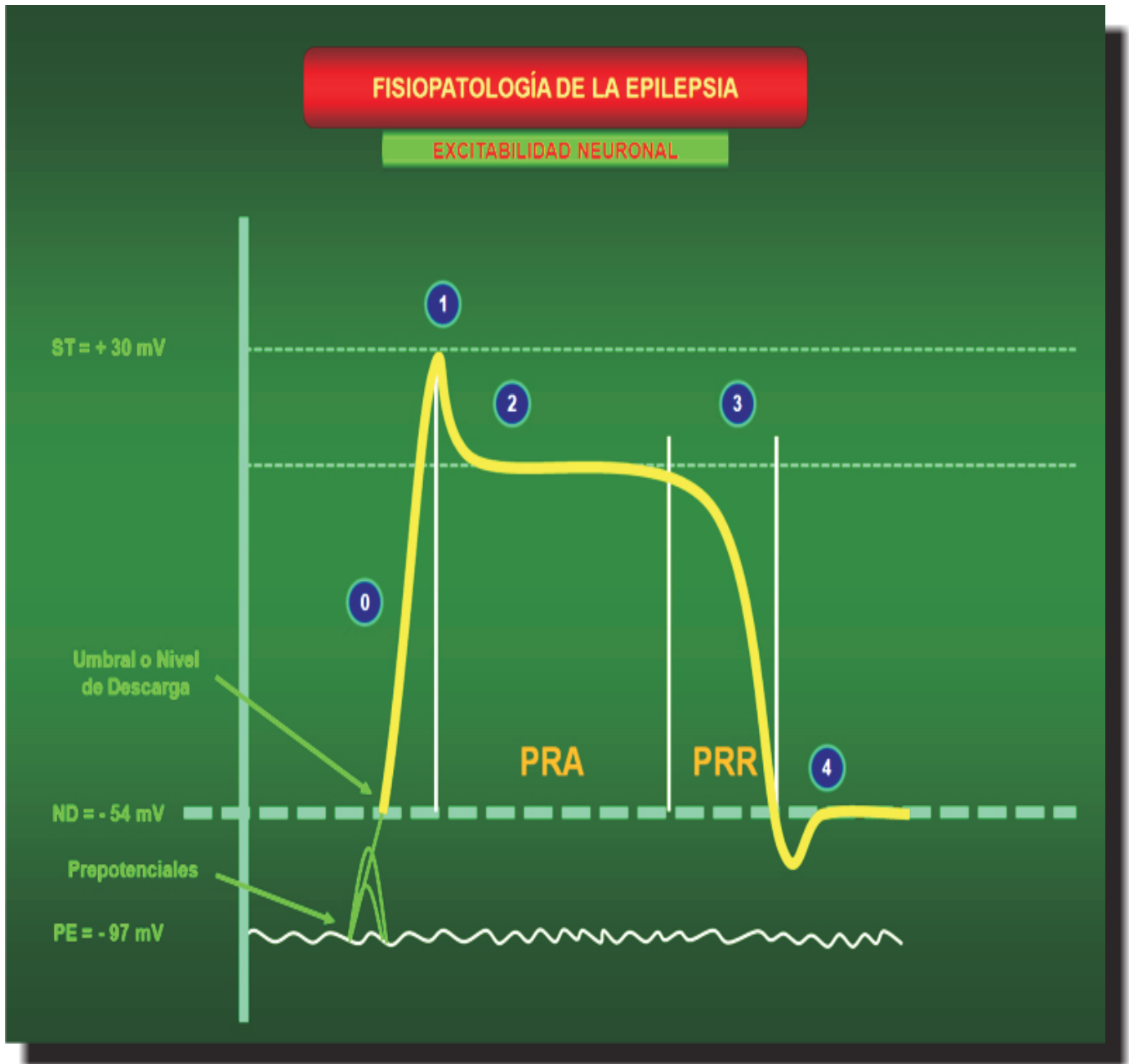


Fig. 2.- La sumación espacial y/o temporal de los prepotenciales, puede desencadenar respuestas propagadas que se diseminan a través de circuitos neuronales no involucrados con el foco de epileptogénesis. De la misma manera, la disminución del umbral de estimulación o nivel de descarga, facilita que estímulos que antes eran incapaces de provocar una respuesta, desencadenen ahora potenciales propagados, provocando el cuadro clínico de epilepsia.

---

## INTOXICACIONES FRECUENTES POR MEDICAMENTOS EN LOS NIÑOS

Aunque es bien conocido el aforismo de “no dejar los medicamentos al alcance de los niños”, con alguna frecuencia esto no se sigue y puede resultar en serias consecuencias. En los 60 centros para el control de envenenamientos que participaron en la elaboración del Sistema de Control y Prevención de Envenenamientos en los E.U.A., se recibieron en 2009 más de 4.28 millones de llamadas telefónicas.

De éstas, 2.48 millones estuvieron relacionadas con el manejo de exposiciones e ingestiones por humanos; otras llamadas involucraron preguntas acerca de la exposición de animales o bien solicitando información, como interacciones de un fármaco con otro, información ambiental o identificación de medicamentos. Mas de la mitad de las llamadas debidas a exposiciones de humanos (1.29 millones 52 %) se relacionaron con niños de 5 años de edad o menores.

Algunos de los fármacos que con mayor frecuencia producen ingestiones fatales son los hipoglucemiantes orales, bloqueadores beta, antagonistas de la entrada del calcio, agonistas adrenérgicos alfa 2, antidepresivos tricíclicos y opioides. Los lactantes y los infantes presentan un reto especial en cuanto a la prevención por intoxicación debido al rápido crecimiento y a las tendencias exploratorias orales, ya que se llevan todo a la boca. El riesgo se refleja en dos frases habituales reconocidas: “El veneno está en la dosis” por el potencial impacto letal de una dosis terapéutica de un adulto sobre un niño pequeño.

La otra es, “una píldora puede matar” En relación a la última, los médicos deberían estar familiarizados con agentes y sustancias que por lo menos requieren el ingreso a un hospital, aún con una exposición relativamente pequeña. Aunque la lista anterior no está completa, debe alertar sobre algunos fármacos que deberían causar preocupación cuando los niños están expuestos a ellos.

La ingestión de agonistas adrenérgicos alfa 2 puede producir bradicardia e hipotensión. Los receptores presinápticos adrenérgicos alfa 2 median la transmisión de neurotransmisores a través de las sinapsis, disminuyendo la liberación de acetilcolina y noradrenalina, por lo tanto funcionan como antagonistas. Los síntomas comunes de éste grupo de sustancias incluyen disminución del nivel de conciencia, miosis y depresión respiratoria. Los fármacos incluidos en este grupo son clonidina, brimonidina, alfa-methyldopa, tetrahidrozolina y oximetazolina. El tratamiento involucra atropina para aumentar la frecuencia cardiaca y líquidos endovenosos como soporte del volumen sanguíneo. La naloxona puede revertir los efectos de la clonidina debido a su acción sobre los receptores *mu*. Los hipoglicémicos orales empleados para tratar la diabetes de tipo 2 estimulan la producción de insulina. Una significativa hipoglucemia clínica puede ocurrir entre las 18 y 24 h después de su ingestión. El tratamiento con azúcar inducirá rápidamente al páncreas a producir mas insulina, creando un escenario donde los médicos continúan buscando la causa de la hipoglicemia. Los representantes de éste grupo de medicamentos son: la glipizida, gliburida, glimepirida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, clorpropamida.

La ingestión de una dosis hipoglucémica en un niño no diabético requiere el ingreso a un servicio de urgencias para medir su glucosa cada una o dos horas. Los pacientes deben comer regularmente siempre y aquellos con glucosas menores a 70 mg/dL deben recibir octocreatida, un análogo de la somastatina, para inhibir la producción de insulina. Los antagonistas de la entrada de calcio disminuyen la fuerza inotrópica cardíaca, aumentan la vasodilatación y su sobredosis puede bloquear la secreción de insulina. El choque cardiogénico se agrava al cambiar el metabolismo de los ácidos grasos libres a glucosa, ya que el corazón no es capaz

de transportar la glucosa al interior de las células cardíacas debido a la falta de insulina. En el caso de los calcio antagonistas de larga duración, el efecto puede aparecer hasta 18-24 h después de la ingestión. Los niños que han ingerido alguna formulación farmacéutica de los medicamentos anteriores, requieren ser ingresados durante 24 h. Los pacientes sintomáticos deben recibir un tratamiento enérgico de insulinemia/euglicemia de 1 unidad/kg por bolo intravenoso y 1unidad/kg/h, también por vía endovenosa, con suplementos de dextrosa de ser necesario. (esto último rara vez se requiere). Se ha descrito que el azul de metileno, un inhibidor de la guanilato ciclase, resultó exitoso para tratar un choque refractario inducido por una sobredosis de amlodipina.

Los bloqueadores beta disminuyen la frecuencia cardiaca, pero afortunadamente es poco probable que disminuyan la frecuencia cardiaca del niño pequeño por debajo de su frecuencia intrínseca. Ahora bien, es motivo de gran preocupación la hipoglicemia debida al bloqueo de la glucogenólisis, así como la depresión mental, que es mayor con los fármacos que tienen mas liposolubilidad y por lo tanto cruzan mas fácilmente la barrera hematoencefálica. En general, el atenolol es más hidrofílico, mientras que el propranolol es hidrofóbico y liposoluble, lo que lo hace ser el más peligroso miembro del grupo. Los pacientes sintomáticos deben recibir glucagón (0.03-0.05 mg/kg), el cual, a través de una “puerta trasera” del mismo receptor, puentea a los receptores *beta* para estimular la cascada del AMPC, llevando a incrementar los niveles intracelulares de calcio y, por lo tanto, incrementa la frecuencia cardiaca y la contractilidad.

Los antidepresivos tricíclicos bloquean los canales rápidos de sodio, llevando a un retraso en la conducción intraventricular, ampliando el QRS (con

la subsecuente prolongación del intervalo QT) y desviado el eje hacia la derecha. Los antidepresores tricíclicos, como la imipramina, desipramina o amitriptilina, son regularmente prescritos para tratar neuropatías crónicas, enurésis y depresión refractaria. El niño que ingiera uno de éstos fármacos debe de ser internado para su vigilancia continua y estudios ECG seriados. Cualquier agrandamiento del QRS mayor de 100/msec debe ser tratado mediante goteo con bicarbonato(1-2 mEq/kg/h) para contrarrestar el bloqueo de los canales rápidos de sodio. Los narcóticos causan depresión del estado mental y actúan directamente sobre el centro respiratorio en el cerebro, produciendo depresión respiratoria. La diversificación de la prescripción de opioides crea un mercado abierto cuando los adultos y algunos adolescentes dejan alguna píldora fuera de los envases a prueba de infantes. Los opioides son la causa número uno de la fatalidades pediátricas por envenenamiento en los Estados Unidos de Norteamérica. Un opioide de larga duración, como el oxicontin, puede tener un efecto máximo en un infante 18-24 h después de su ingestión. Los narcóticos comunes incluyen la oxicodona + acetaminofén, parches de fentanil, metadona, e hidromorfona y su ingestión requiere vigilancia estrecha, tratamiento de soporte y, cuando se necesite, administración de naloxona.

El corolario de ésta sucinta revisión acerca de algunos de los fármacos que suelen producir intoxicaciones en los infantes es, obviamente, que debemos prevenir que ocurran dichos incidentes. Tanto el estado, como la academia, los médicos y los padres o familiares de los infantes, deben realizar un esfuerzo conjunto y efectivo. Sin embargo, en nuestro medio, las instancias que tienen mayor influencia oficial para llevarlo a cabo adecuadamente son la Secretaría de Salud y la Cofepris.



**Mesa Directiva  
2011 - 2012**

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz <i>Presidente</i>	Dr. Enrique Ruelas Barajas <i>Vicepresidente</i>
Dr. Enrique Graue Wiechers <i>Secretario General</i>	Dr. Javier Mancilla Ramírez <i>Tesorero</i>
Dr. Francisco P. Navarro Reynoso <i>Secretario Adjunto</i>	

*Editor*

Dr. Juan Urrusti Sanz

*Diseño y Formación*

Luis Roberto Vidal Gómez

*Impresión y Difusión*

Germán Herrera Plata

*Asistente Editorial*

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín  
I.C.T.  
2012  
Vol. XXI  
No. 2