

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**“CARACTERIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
ADMINISTRADO Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL DE LAS CRISIS  
CONVULSIVAS EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO DURANTE EL PERIODO  
2016 AL 2020.”**

**TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTAS EN MEDICINA INTERNA**

**Autoras:**

Md. María Paz Castillo C.

Md. Paulina Fernanda Romo S.

**Director de tesis:** Dr. Felipe Romero

**Directora metodológica:** Dra. Marisol Aman

**QUITO, 2022**

## **DECLARACIÓN JURAMENTADA**

Nosotros, María Paz Castillo Cabrera con C.I. 0104421342 y Paulina Fernanda Romo Santillan con C.I. 1722994439; bajo juramento declaramos que la presente tesis titulada: “Caracterización del tratamiento farmacológico administrado y su relación con el control de las crisis convulsivas en los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital de especialidades Eugenio Espejo durante el periodo 2016 al 2020”, es de nuestra autoría no ha sido publicada previamente, los datos son reales y los hemos realizado acorde a las normas de presentación. Mediante la presente concedemos nuestros derechos de propiedad intelectual a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, según la Ley de propiedad intelectual, por su normativa y reglamento vigente.

María Paz Castillo Cabrera

Paulina Fernanda Romo Santillan

CI: 0104421342

CI: 1722994439

## **TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

“Caracterización del tratamiento farmacológico administrado y su relación con el control de las crisis convulsivas en los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo 2016 al 2020.”

## **LUGAR**

La presente investigación se llevó a cabo en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, unidad de tercer nivel y centro de referencia para unidades de primer y segundo nivel del Ministerio de Salud Pública, localizado en la provincia de Pichincha, ciudad de Quito, ubicado en la Avenida Gran Colombia s/n y Yaguachi.

## **AUTORAS**

### **Md. María Paz Castillo Cabrera**

Médico Posgradista – Especialidad Medicina Interna 2019-2022

Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Teléfono: 0995043076

e-mail: [mariapazcastillocc22@hotmail.com](mailto:mariapazcastillocc22@hotmail.com)

### **Md. Paulina Fernanda Romo Santillan**

Médico Posgradista – Especialidad Medicina Interna 2019-2022

Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Teléfono: 0983577523

e-mail: [fercita\\_173@hotmail.com](mailto:fercita_173@hotmail.com)

## **DIRECTOR DE TESIS**

Dr. César Felipe Romero Carvajal

Neurólogo-especialista en epilepsia clínica

Docente de la facultad de medicina de la Universidad Pontificia Católica del Ecuador

Teléfono: 0908632028

e-mail: [cfromero@puce.edu.ec](mailto:cfromero@puce.edu.ec)

## **DIRECTORA METODOLÓGICA**

Dra. Marisol Aman

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Teléfono: 0999200337

e-mail: [meaman@puce.edu.ec](mailto:meaman@puce.edu.ec)

## **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

Línea 02, Sublínea: Rehabilitación, discapacidad y calidad de vida. Enfermedades crónicas no transmisibles.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios, por ser una luz en nuestro camino, quien nos dio la fuerza para seguir adelante, en los momentos difíciles, y permitirnos conocer las alegrías que trae la medicina.

A nuestros padres por ser nuestro ejemplo de vida y formarnos con carácter y decisiones firmes para poder culminar nuestros objetivos.

A nuestros directores de tesis Dr. Romero, Dra. Jácome y Dra. Aman, que gracias a su trabajo y sabiduría nos guiaron con sus conocimientos y experiencias para poder elaborar este trabajo.

A los tutores de carrera, a nuestros compañeros y al personal de las áreas hospitalarias con quienes fuimos aprendiendo nuevas cosas cada día.

A María Paz Castillo, mi compañera de tesis y mi mejor amiga desde el día uno, con quien compartimos ideas, sueños y logramos culminar este trabajo juntas.

A Fernanda Romo, quien más que mi compañera es mi gran amiga, me permitió permanecer con empeño y cariño, además fue la persona con la que he compartido risas, llantos y estrés; para así concluir con éxito una meta.

A Humberto Zambrano, quien siempre se preocupó por mí, además fue ingrediente ideal para conseguir muy digna victoria en la vida

A nuestros sobrinos Luis Edu, Lula, Juaco, Frodo, Dami, Liam y Keneth por alentarnos a ser mejores y porque con su sonrisa nos motivan a seguir adelante cada día.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, lugar donde nos formamos con especialistas en Medicina Interna.

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación lo dedicamos primero a Dios por darnos la oportunidad de cumplir nuestro objetivo, mantenernos fuertes ante las diferentes adversidades encontradas.

A nuestros padres Osvaldo Castillo, Marcia Cabrera, Fernando Romo y Lourdes Santillan por el apoyo incondicional y por formar seres humanos con metas claras y alentarnos en cada una de ellas.

A nuestros hermanos Luis, Cristian, Evelin y Vanessa que pese a estar distantes por el estudio, perdernos muchas de las vivencias, siempre estuvieron al pendiente y por ser nuestra fuerza y motor para seguir adelante

## TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN JURAMENTADA .....	2
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	4
AGRADECIMIENTOS .....	5
DEDICATORIA .....	7
TABLA DE CONTENIDOS .....	8
INDICE DE GRÀFICOS .....	17
GLOSARIO DE TÈRMINOS.....	18
RESUMEN .....	19
ABSTRACT.....	21
CAPÍTULO I .....	23
1. INTRODUCCIÓN .....	23
CAPITULO II.....	26
2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	26
2.1.1. DEFINICIONES.....	26
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	27
2.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA.....	28
2.1.4. CONTROL DE LA EPILEPSIA .....	30
2.1.5. TRATAMIENTO .....	30
2.1.5.1. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico.....	31
2.1.5.1.1. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes.....	31
2.1.5.1.1.1. Grupo 1: Acción principal sobre los canales iónicos voltajes dependientes (canales de sodio, de calcio y de potasio).....	31

2.1.5.1.1.2. Grupo 2: Acción principal sobre el sistema GABA.....	33
2.1.5.1.1.3. Grupo 3: Acción principal sobre los receptores ionotrópicos de glutamato.....	33
2.1.5.1.1.4. Grupo 4: Acción principal sobre la modulación de la maquinaria que facilita la liberación sináptica de neurotransmisores. ....	34
2.1.5.1.1.5. Otros: Modulares específicos de la enfermedad. ....	34
2.1.5.1.2. Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos.....	34
2.1.5.2. Generaciones de fármacos. ....	36
2.1.5.2.1. Fármacos de primera generación (1857 y 1958).....	36
2.1.5.2.2. Fármacos de segunda generación (1960 y 1975).....	36
2.1.5.2.3. Fármacos de tercera generación (1980):.....	36
2.1.5.3. Tratamiento inicial de la epilepsia .....	36
2.1.5.4. Politerapia racional .....	39
2.1.5.4.1. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos .....	40
2.1.5.4.1.1. Principales mecanismos de acción.....	40
2.1.5.4.1.2. Relación entre el mecanismo de acción y la eficacia.....	41
2.1.5.4.1.3. Asociación de mecanismos beneficiosos .....	41
2.1.5.4.2. Espectro terapéutico.....	44
2.1.5.4.2.1. Tipo de crisis.....	44
2.1.5.4.3. Tolerabilidad .....	46
2.1.5.4.3.1. Tolerabilidad al comienzo del tratamiento .....	46
2.1.5.4.3.2. Toxicidad dependiente de dosis .....	48

2.1.5.4.3.2.1. Toxicidad aguda.....	48
2.1.5.4.3.2.2. Toxicidad crónica.....	48
2.1.5.4.3.3. Reacciones adversas idiosincrásicas.....	49
2.1.5.4.3.4. Efectos teratógenos. ....	50
2.1.5.4.4. Interacciones farmacodinámicas.....	50
2.1.5.4.4.1. Interacciones fármaco dinámicas que aumentan la eficacia.....	50
2.1.5.4.4.2. Interacciones fármaco dinámicas que aumentan la toxicidad.....	52
2.1.5.4.5. Interacciones farmacocinéticas.....	53
2.1.5.4.5.1. Interacciones farmacocinéticas controlables mediante la monitorización de los niveles.....	53
2.1.5.4.5.2. Interacciones farmacocinéticas no controlables mediante la monitorización de los niveles.....	54
2.1.6. EPILEPSIA REFRACTARIA.....	56
2.1.6.1. Factores pronósticos no modificables de desarrollo de epilepsia refractaria..	56
2.1.6.2. Factores modificables para el control de crisis. ....	57
2.1.6.3. Diagnóstico de la epilepsia refractaria:.....	57
2.1.6.4. Tratamiento farmacológico de la epilepsia refractaria.....	58
CAPITULO III.....	59
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	59
3.2. JUSTIFICACIÓN.....	60
3.3. OBJETIVOS.....	61
3.3.1. Objetivo general: .....	61

3.3.2. Objetivos específicos:.....	61
3.4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	61
3.4.1. Tipo de estudio .....	61
3.4.2. Población y muestra.....	61
3.4.3. Lugar.....	62
3.4.4. Criterios de selección.....	62
3.4.4.1. Criterios de inclusión .....	62
3.4.4.2. Criterios de exclusión .....	62
3.4.5. Procedimiento de recolección de muestra .....	63
3.4.6. Operacionalización de variables .....	63
3.4.7. Análisis estadístico .....	67
3.4.7.1. Análisis univariado .....	67
3.4.7.2. Análisis bivariado .....	68
3.5. ASPECTOS BIOETICOS .....	68
3.5.1. Propósito.....	68
3.5.2. Procedimiento.....	68
3.5.3. Confidencialidad de la información .....	69
3.5.4. Consentimiento informado .....	69
CAPITULO IV.....	70
4.1. Análisis e interpretación de resultados.....	70
4.1.1. Análisis univariado .....	70
4.1.1.1. <i>Características sociodemográficas de la población estudio</i> .....	70

4.1.1.2. <i>Características clínicas de la población estudio</i> .....	70
4.1.1.2.1. Antecedentes de desarrollo psicomotriz y discapacidad en los pacientes con epilepsia.....	70
4.1.1.2.2. Antecedentes de lesiones del SNC, perinatales patológicos y familiares en los pacientes con epilepsia .....	71
4.1.1.2.3. Comorbilidades en pacientes con diagnóstico de epilepsia .....	71
4.1.1.2.4. Tiempo de diagnóstico de epilepsia.....	71
4.1.1.2.5. Tipo de crisis convulsiva .....	72
4.1.1.3. <i>Tratamiento de la epilepsia</i> .....	74
4.1.1.3.1 Tratamiento de la epilepsia con monoterapia .....	75
4.1.1.3.2 Tratamiento de la epilepsia con politerapia .....	75
4.1.1.4. <i>Tiempo libre de convulsiones en los pacientes con epilepsia</i> .....	78
4.1.1.5. <i>Adherencia farmacológica en los pacientes con epilepsia</i> .....	78
4.1.1.6. <i>Control de las crisis convulsivas</i> .....	79
4.1.1.7. <i>Tiempo de tratamiento farmacológico</i> .....	80
4.1.2. <i>Análisis bivariado</i> .....	81
4.1.2.1. <i>Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de tratamiento</i> .....	81
4.1.2.2. <i>Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con monoterapia</i> .....	82
4.1.2.3. <i>Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con politerapia</i> .....	83
4.1.2.4. <i>Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de crisis</i> .....	84

4.1.2.5. <i>Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con monoterapia y politerapia.</i> .....	84
4.1.2.5.1. Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con monoterapia específica.....	85
4.1.2.5.2 Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con politerapia específica .....	85
4.1.2.6. <i>Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia y politerapia.</i> .....	87
4.1.2.6.1. Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia específica.....	88
4.1.2.6.2. Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con politerapia específica .....	88
CAPITULO V.....	90
5.1. DISCUSIÓN.....	90
En cuanto a las comorbilidades orgánicas la más frecuente fue la presencia de tumores del sistema nervioso central con un 7.7 %, dato que se relaciona con lo reportado en la literatura por Campos, que en pacientes con epilepsia el 6 % se relaciona con una lesión tumoral en el sistema nervioso central (63). .....	91
CAPÍTULO VI.....	95
6.1. CONCLUSIONES.....	95
6.2. RECOMENDACIONES .....	96
6.3. LIMITACIONES .....	97
CAPÍTULO VII .....	98

7.1. REFERENCIAS .....98

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN OPERACIONAL DE LOS TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS .....	29
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS MÁS EMPLEADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA .....	35
TABLA 3. ESPECTRO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN.....	44
TABLA 4. ESPECTRO DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	45
TABLA 5. REACCIONES ADVERSAS MÁS CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS .....	47
TABLA 6. COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES DE ACUERDO AL MECANISMO DE ACCIÓN, EFECTOS ADVERSOS Y ESPECTRO DE ACCIÓN .....	51
TABLA 7. COMBINACIÓN SEGÚN EL TIPO DE EPILEPSIA.....	58
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA .....	72
TABLA 9. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA CON MONOTERAPIA.....	75
TABLA 10. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA CON POLITERAPIA .....	76
TABLA 11. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA CON POLITERAPIA DE 2 FÁRMACOS.....	76
TABLA 12. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA CON POLITERAPIA DE 3 FÁRMACOS.....	77
TABLA 13. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA CON POLITERAPIA DE 4 FÁRMACOS.....	77

TABLA 14. TIEMPO LIBRE DE CONVULSIONES EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA .....	78
TABLA 15. TIEMPO DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. ....	80
TABLA 16. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS CONVULSIVAS Y EL TIPO DE TRATAMIENTO. ....	81
TABLA 17. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS CONVULSIVAS Y EL TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA ESPECÍFICA.....	82
TABLA 18. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS CONVULSIVAS Y EL TRATAMIENTO CON POLITERAPIA .....	83
TABLA 19. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS CONVULSIVAS Y EL TIPO DE CRISIS.....	84
TABLA 20. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL DE LAS CRISIS FOCALES Y EL TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA Y POLITERAPIA .....	84
TABLA 21. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS FOCALES Y EL TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA ESPECÍFICA.....	86
TABLA 22. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS FOCALES Y EL TRATAMIENTO CON POLITERAPIA ESPECÍFICA. ....	86
TABLA 23. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL DE LAS CRISIS GENERALIZADAS Y EL TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA Y POLITERAPIA.....	87
TABLA 24. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS GENERALIZADAS Y EL TRATAMIENTO CON MONOTERAPIA ESPECÍFICA.....	88
TABLA 25. RELACIÓN ENTRE EL CONTROL LAS CRISIS GENERALIZADAS Y EL TRATAMIENTO CON POLITERAPIA ESPECÍFICA. ....	89

## INDICE DE GRÀFICOS

Gráfico 1. Tratamiento de la epilepsia.....	74
Gráfico 2. Adherencia farmacológica en los pacientes con epilepsia.....	79
Gráfico 3. Control de las crisis convulsivas.....	79

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

AMPA: ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol

BCS: bloqueadores de los canales de sodio

BZD: benzodiazepinas

CBZ: carbamazepina

ESM: etoxusimida

FAE: fármacos antiepilépticos

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GBP: gabapentina

ILAE: Liga internacional contra la epilepsia

LEV: levetiracetam

LTG: lamotrigina

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organización mundial de salud

OXC: oxcarbazepina

PB: fenobarbital

PGB: pregabalina

PHT: fenitoína

PRM: primidona

SNC: sistema nervioso central

TGB: tiagabina

TPM: topiramato

VGB: vigabatrina

VPA: ácido valproico

ZNS: zonisamida

## RESUMEN

**Introducción:** Según la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia), la epilepsia se define como una enfermedad cerebral con las siguientes situaciones: “1. Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación mayor a 24 horas; 2. Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas; 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico”.

La epilepsia es una enfermedad que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

**Objetivo:** Caracterizar el tratamiento farmacológico administrado y su relación con el control de las crisis convulsivas en los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo 2016 al 2020.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo-transversal. En el análisis estadístico las variables cualitativas se describen mediante frecuencias, ya sea por número de casos o porcentajes. También se expresan a través de gráficos de sectores. Las variables cuantitativas se describen mediante las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) o medidas de dispersión (desviación estándar), según correspondiese su distribución estadística. Se utilizó el programa SPSS versión 25.0. La población fue de 1033 pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en el servicio de Neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y la muestra se constituyó por la totalidad de la población, es decir, 1033 pacientes.

**Resultados:** De los 1033 pacientes estudiados se encontró que la mayoría de la población estuvo en el rango de edad entre 36 a 50 años (36,8 %), 580 fueron mujeres (56,1 %), 1016 mestizos (98,4 %) y 491 (47,33 %) tuvo instrucción primaria. Aproximadamente un tercio de la población es decir 369 personas (35,7 %) presentaban comorbilidades: 80 tumores del sistema nervioso central (7,7 %), 47 hipertensión arterial (4,5 %), 44 hipotiroidismo (4,3 %), 33 depresión (3,2 %); antecedentes perinatales en 149 (14,4 %) de la población en estudio, la mayoría fue asfixia perinatal en 118 casos (11,4%); 367 tuvieron antecedentes sobre el sistema nervioso (35,5 %), 185 con lesión traumática (17,9 %) y 127 con evento cerebro-vascular (12,3 %). Las crisis generalizadas tipo tónico clónicas son las más frecuentes descritas en 579 pacientes (56,05 %). En el tratamiento 591 pacientes reciben monoterapia (57,2 %), y 413 (39,98 %) politerapia.

De los pacientes en tratamiento con monoterapia 239 (40,8 %) lograron un control de las crisis y de los que se encontraron con politerapia solo 69 (16,8 %) tienen buen control de las crisis convulsivas. En crisis focales el tratamiento con monoterapia más frecuente fue con Carbamazepina con control en 52 casos (41,8%). En el tratamiento con politerapia ninguna asociación fue estadísticamente significativa para el control.

**Conclusión:** Solo un 31,05 % (n = 317) de los pacientes tuvieron un buen control de las crisis convulsivas, de estos un 75,39 % (n = 239) se encontraban con monoterapia, un 21,77 % (n = 69) con politerapia y un 2,84 % (n = 9) sin tratamiento. La monoterapia más utilizada fue la carbamazepina (58 %), sin embargo, solo un 38,7 % (n = 132) tenían un buen control de las crisis.

## ABSTRACT

**Introduction:** According to the ILAE (International League Against Epilepsy), epilepsy is defined as a brain disease with the following situations: “1. Appearance of at least two unprovoked (or reflex) seizures more than 24 hours apart; 2. Onset of one unprovoked (or reflex) seizure and probability of further seizures over the next 10 years similar to the overall risk of recurrence (at least 60%) after two unprovoked seizures; 3. Diagnosis of an epileptic syndrome”.

Epilepsy is a disease characterized by a continued predisposition to the appearance of epileptic seizures, and which is accompanied by neurobiological, cognitive, psychological and social consequences.

**Objective:** To characterize the pharmacological treatment administered and its relationship with the control of seizures in patients diagnosed with epilepsy at the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo during the period 2016 to 2020.

**Materials and method:** An observational, descriptive-transversal study was carried out. In statistical analysis, qualitative variables are described by frequencies, either by number of cases or percentages. They are also expressed through pie charts. Quantitative variables are described using measures of central tendency (mean, median, and mode) or measures of dispersion (standard deviation), as appropriate for their statistical distribution. The SPSS version 25.0 program was used. The population was 1033 patients with a diagnosis of epilepsy treated in the Clinical Neurology service of the Eugenio Espejo Specialties Hospital and the sample was made up of the entire population, that is, 1033 patients.

**Results:** Of the 1033 patients studied, it was found that the majority of the population was in the age range between 36 to 50 years (36.8%), 580 were women (56.1%), 1016 mestizos (98.4%) and 491 (47.33%) had primary education. Approximately one third of the population, that is, 369 people (35.7%) had comorbidities: 80 central nervous system tumors (7.7%), 47 arterial hypertension (4.5%), 44 hypothyroidism (4.3%), 33 depression (3.2%); perinatal history in 149 (14.4%) of the study population, the majority was perinatal asphyxia in 118 cases (11.4%); 367 had a history of the nervous system (35.5%), 185 with traumatic injury (17.9%) and 127 with a cerebrovascular event (12.3%). Generalized tonic-clonic seizures are the most frequent described in 579 patients (56.05%). In treatment, 591 patients received monotherapy (57.2%), and 413 (39.98%) polytherapy.

Of the patients treated with monotherapy, 239 (40.8%) achieved seizure control and of those who were treated with polytherapy, only 69 (16.8%) had good seizure control. In focal seizures, the most frequent treatment with monotherapy was carbamazepine with control in 52 cases (41.8%). In the polytherapy treatment, no association was statistically significant for the control.

**Conclusion:** Only 31.05% (n = 317) of the patients had good seizure control, of these 75.39% (n = 239) were on monotherapy, 21.77% (n = 69) with polytherapy and 2.84% (n = 9) without treatment. The most used monotherapy was carbamazepine (58%), however, only 38.7% (n = 132) had good seizure control.

## CAPÍTULO I

### 1.1. INTRODUCCIÓN

Según la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia), la epilepsia se define como una enfermedad cerebral con las siguientes situaciones: “1. Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación mayor a 24 horas; 2. Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas; 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico” (1).

Fisiopatológicamente la epilepsia es definida como una enfermedad que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (1).

Se calcula que alrededor del mundo aproximadamente 50 millones de personas presentan epilepsia, siendo una enfermedad crónica no transmisible, con riesgo prematuro de muerte de hasta tres veces más con respecto a la población general, de estas 5 millones viven en región de las Américas (2); en el Ecuador no existen datos actualizados, sin embargo según Carpio et en el 2001 existía una prevalencia de 7 a 12 por 1000 (3)

La respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia llega al 70 % aproximadamente; sin embargo, en países en vías de desarrollo el 75 % de las personas con dicha patología no obtienen el tratamiento adecuado, lo que genera mayores tasas de epilepsia sub tratada, hospitalizaciones frecuentes y discapacidad (2).

La presente investigación, se realizó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el servicio de neurología cuyo objetivo principal fue el de caracterizar el tratamiento farmacológico administrado y su relación con el control de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia. La importancia radica en que es necesario tener datos sobre la realidad en nuestra población, ya que además de las dificultades propias de la enfermedad para el control de esta patología, existen varios factores que dificultan el control de las crisis convulsivas, y esto repercute en la calidad de vida de los pacientes.

La siguiente investigación consta de 6 capítulos que se describen a continuación:

En el capítulo I, se establece la definición operativa y fisiopatológica de la epilepsia, las características del control y la importancia de este tema y nos permite tener una visión general del estudio.

En el capítulo II, se realiza una revisión bibliográfica sobre las definiciones de epilepsia, la epidemiología, los tipos de epilepsia y el tratamiento para su control, sea como monoterapia o terapia combinada, así como de la politerapia racional.

En el capítulo III, se describe el planteamiento del problema, justificación, objetivos, la metodología de la investigación, incluyendo el tipo de estudio, la población, el lugar, los criterios de selección, las variables, la forma de realizar el análisis estadístico y los aspectos bioéticos.

En el capítulo IV, se detallan los resultados obtenidos del estudio, tanto de los datos sociodemográficos, como del tratamiento farmacológico y el control, presentado los datos en tablas y gráficos.

En el capítulo V, se realiza una discusión de los resultados encontrados haciendo contraste con la revisión bibliográfica.

Finalmente, en el capítulo VI, se establecen las conclusiones y recomendaciones de la investigación; así como las limitaciones que se encontraron durante la misma.

## **CAPITULO II**

### **2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1.1. DEFINICIONES**

La definición conceptual de la epilepsia, la describe como es una enfermedad que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis convulsivas, y que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, esta definición requiere de la menos una crisis convulsiva (1).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define a la epilepsia (definición practica) como una enfermedad cerebral que cumpla cualquiera de las siguientes circunstancias: “1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación. 2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas. 3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia” (1).

El control o la ausencia de convulsiones se define como un periodo libre de crisis convulsivas que sea al menos tres veces el intervalo entre convulsiones más largo antes de comenzar una nueva intervención (determinado a partir de las convulsiones que ocurren dentro de los 12 meses anteriores) o 12 meses, lo que resulte más largo (4).

La respuesta indeterminada al tratamiento es la presencia de un periodo libre de convulsiones durante tres veces el intervalo entre convulsiones anterior a la intervención, pero menos de 12 meses libre de crisis (4).

El fracaso del tratamiento es la existencia de convulsiones recurrentes o una disminución de menos del 50 % de las crisis después de que una intervención se haya aplicado adecuadamente (4).

Epilepsia fármaco resistente se define como el fracaso de dos esquemas de fármacos tolerados y elegidos apropiadamente como monoterapia o en combinación para lograr una ausencia sostenida de crisis (4).

Efecto adverso es cualquier respuesta a una intervención que es nociva e involuntaria, que ocurre cuando la intervención se aplica con modalidades normalmente utilizadas en humanos para la terapia de una enfermedad (4).

### **2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en el mundo, aproximadamente cincuenta millones de personas tienen epilepsia, y de estos el 80 % de los afectados se encuentran en individuos de escasos y medianos recursos. Se ha documentado que existe un riesgo tres veces mayor muerte prematura en este tipo de pacientes, sin embargo, cuando se da un diagnóstico y tratamiento oportuno además de adecuado, el 70 % de los afectados podrían vivir sin convulsiones (2).

La mortalidad en los pacientes con epilepsia es más frecuente en los países en desarrollo. Las causas de mortalidad en epilepsia se han dividido en las atribuidas directamente a la epilepsia como el estado epiléptico y la muerte súbita inesperada en epilepsia; y causas indirectas como lesiones en la cabeza, ahogamiento y quemaduras (5).

Una revisión sistemática y meta análisis de estudios internacionales del 2016 reportó que la prevalencia de epilepsia activa fue de 6,38 por 1000 personas y la prevalencia de por vida fue de 7,60 por 1000 personas; mientras que la incidencia acumulada anual fue de 67,77 por 100 000 personas y la tasa de incidencia fue de 61,44 por 100 000 personas al año (6). En esta misma revisión se encontraron valores atípicos en lo respecto a Ecuador donde la prevalencia de epilepsia activa fue de 22,62 por 1000 personas y una incidencia acumulada de 65,61 por 100 000 personas (6).

Un estudio del 2021 sobre el perfil de la epilepsia en el Ecuador reportó que la prevalencia de epilepsia activa fue de 7 a 12 por 1000; mientras que la incidencia fue dos a tres veces mayor que los países desarrollados de 120 a 172 por 100 000 (3). Además, se reportó que la mortalidad es seis veces mayor en los pacientes con epilepsia que en la población general del Ecuador y mayor que en los países desarrollados (3).

### **2.1.3. CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA**

La ILAE en el año 2017, realizó una clasificación de las crisis epilépticas, como se muestra en la Tabla 1 (7).

**Tabla 1. Clasificación operacional de los tipos de crisis epilépticas**

<b>Tipos De Crisis</b>		
<b>Inicio Focal</b>	<b>Inicio Generalizado</b>	<b>Inicio Desconocido</b>
Conciencia preservada	Conciencia alterada	
<i>Inicio motor</i>	<i>Motora</i>	<i>Motor</i>
Automatismos	Tónica clónica	Tónica – Clónica
Atónica	Clónica	Otro motor
Clónica	Tónica	
Espasmo epiléptico	Mioclónica	
Hiperquinética	Mioclónica – tónica – clónica	
Mioclónica	Mioclónica – atónica	
Tónica	Atónica	
	Espasmo epiléptico	
<i>Inicio no motor</i>	<i>No motoras (ausencia)</i>	<i>No motor</i>
Autonómica	Típica	Detención del
Detención del comportamiento	Atípica	comportamiento
Cognitiva	Mioclónica	
Emocional	Mioclónia palpebral	
Sensorial		
<i>Focal a bilateral Tónica - Clónica</i>		<i>No clasificada</i>

Tomado y modificado de 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. 2017 (7)

En el 2022, la ILAE define los síndromes de epilepsia generalizada idiopática, donde establecen que estos son un subgrupo de la epilepsia genética generalizada y que están compuestos por cuatro síndromes: epilepsia de ausencias de la infancia, epilepsia de ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico clónico generalizadas solamente (8).

#### **2.1.4. CONTROL DE LA EPILEPSIA**

La respuesta positiva al tratamiento es catalogada como la ausencia de crisis convulsivas mayor a tres veces del periodo entre crisis o doce meses sin presentar crisis convulsivas, lo que resulte más largo. La epilepsia fármaco resistente es el fracaso del empleo de la asociación de 2 fármacos bien seleccionados con buena tolerancia y adherencia para lograr un control sostenido de las convulsiones (4).

#### **2.1.5. TRATAMIENTO**

Para tener un adecuado tratamiento, se debe tener un diagnóstico preciso de epilepsia y del tipo de crisis convulsiva, así como tener un control de manera objetiva de la intensidad y la frecuencia de las convulsiones, que el paciente conozca los efectos adversos del tratamiento e intervenir en los problemas sociales y psicológicos que produce la enfermedad (4).

La terapia farmacológica debe ser individualizada dependiendo de las características de cada paciente y se debe evaluar el pronóstico para el uso adecuado de fármacos anticonvulsivantes. La optimización del tratamiento farmacológico nos permite el uso de una terapia adecuada buscando el aumento de la eficacia y la disminución de los efectos adversos (11). La resistencia a la terapia farmacológica representa un elevado costo para los pacientes que padecen esta patología, por lo se considera un reto terapéutico; debido a que doce meses sin crisis convulsivas mejora la calidad de vida (4).

Es necesario tener en cuenta que la combinación de más de dos fármacos puede asociarse a más efectos secundarios, en lugar de mejor control de las crisis convulsivas, por lo

que es importante un adecuado tratamiento con el menor número de fármacos posibles (9), con terapia inicial con un solo fármaco da como resultado un 50 % de ausencia prolongada de crisis convulsivas, la biterapia del 20 a 40 % de tasa libre de convulsiones, los que utilizaron triple terapia 30% libres de convulsiones, con más fármacos las tasas de remisión son mucho menores (10).

El objetivo del tratamiento es suprimir la generación, propagación y gravedad de las crisis epilépticas, sin embargo, a pesar de que existen numerosos fármacos, con mecanismos de acción diferentes, existen pacientes en los que no se logra un adecuado control y pueden presentar resistencia al tratamiento, por lo que es importante individualizar el tratamiento (11).

#### **2.1.5.1. Principios farmacológicos del tratamiento antiepiléptico.**

##### **2.1.5.1.1. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes.**

Es la interacción bioquímica específica a través de la cual una sustancia o droga produce un efecto farmacológico. Los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes, se han dividido en cuatro grupos (12):

###### ***2.1.5.1.1.1. Grupo 1: Acción principal sobre los canales iónicos voltajes dependientes (canales de sodio, de calcio y de potasio).***

Existen varios mecanismos a nivel de los canales iónicos para disminuir las convulsiones (12).

- *Moduladores de los canales de sodio dependientes de voltaje:* Los canales de sodio pueden ser modulados o bloqueados para disminuir las descargas neuronales repetitivas y estabilizar la membrana, mediante los siguientes mecanismos (12):
  - Aumento de la inactivación rápida: Fenitoína, fosfenoína, Carbamazepina, oxcarbazepina, acetato de eslicarbazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, rufinamida (11).
  - Aumento de la inactivación lenta: Lacosamida (11).
  - Bloqueo de corrientes persistentes de sodio: cenobamato, lacosamida, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, valproato, gabapentina, cannabidiol(11).
  
- *Bloqueadores de los canales de calcio dependientes de voltaje:* Se puede regular los canales de calcio ya que se encargan del inicio y propagación de las crisis (12).
  - Activado por alto voltaje: Fenobarbital, Fenitoína, Levetiracetam (11).
  - Tipo T activado por bajo voltaje: Etosuximida, eslicarbazepina, valproato (11).
  
- *Activadores de canales de potasio dependientes de voltaje:* Retigabina (ezogabina), valproato (12).

#### **2.1.5.1.1.2. Grupo 2: Acción principal sobre el sistema GABA.**

Permite reducir la excitabilidad neuronal al incrementar la concentración del GABA o modular sus receptores (12).

- Moduladores alostéricos de los receptores GABA A: Fenobarbital, primidona, estiripentol, benzodiazepinas (incluidos clonazepam, clobazam, diazepam, lorazepam y midazolam), topiramato, felbamato, retigabina (ezogabina), cenobamato (11).
- *Inhibidores del transportador GAT 1 GABA*: tiagabina (11).
- *Inhibidores de la transaminasa GABA*: Vigabatrina (11)(12).
- *Activadores de la descarboxilasa de ácido glutámico*: valproato, gabapentina, pregabalina (11).

#### **2.1.5.1.1.3. Grupo 3: Acción principal sobre los receptores ionotrópicos de glutamato.**

Se unen a diferentes receptores disminuyendo su actividad (12).

- *Antagonistas de los receptores NMDA*: Felbamato, topiramato, posiblemente valproato(11).
- *Antagonistas de los receptores AMPA*: Perampanel, fenobarbital, levetiracetam(11).

**2.1.5.1.1.4. Grupo 4: Acción principal sobre la modulación de la maquinaria que facilita la liberación sináptica de neurotransmisores.**

Estos medicamentos modulan la liberación pre sináptica (12):

- *SVA2*: levetiracetam, brivaracetam(11).
- *Subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio*: Gabapentina, pregabalina(11).
- *Inhibidores de la anhidrasa carbónica*: Acetazolamida, sultiamida, topiramato, zonisamida; posiblemente lacosamida (11).

**2.1.5.1.1.5. Otros: Modulares específicos de la enfermedad.**

- *Inhibidores de la señalización m TOTS 1*: Everolimus (11)(12).
- *Reemplazo de enzimas lisosomales*: Cerliponasa alfa(11) (12).
- *Mixto o desconocido*: Valproato, felbamato, topiramato, zonisamida, rufinamida, adrenocorticotrofina, cannabidiol, cenobamato, bromuro de potasio(11).

**2.1.5.1.2. Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos.**

En la tabla 2, se resumen las características farmacocinéticas de los fármacos anticonvulsivantes más utilizados en la práctica clínica (12).

**Tabla 2. Características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos más empleados en la práctica clínica**

Características farmacocinéticas					
FAE	N.º de tomas	Unión a proteínas plasmáticas	Sustrato glicoproteína P	Metabolismo y eliminación	Acción sobre metabolismo de otros fármacos
<b>VPA</b>	2-3	70-93 %	No	Hepático	Inhibidor potente
<b>BRV</b>	2	18 %	Sí	Hepático/Amidasas	Ninguna
<b>CBZ</b>	2-3	75 %	No	Hepático	Inductor potente
<b>CLB</b>	2	85 %	Sí	Hepático	Ninguna
<b>CZP</b>	2-3	85 %	Sí	Hepático	Ninguna
<b>ESL</b>	1	30 %	No	Hepático: 30 % Renal: 70 %	Inductor débil. Inhibidor CYP2C19
<b>ESM</b>	2	< 5 %		Hepático: 80 % Renal: 20 %	Ninguna
<b>GBP</b>	3	< 5 %	Sí	Renal	Ninguna
<b>LCM</b>	2	< 10 %	No	Hepático: 24 % Renal: 66 %	Ninguna
<b>LEV</b>	2	< 10 %	Sí	Hepático: 24 % Renal: 66 %	Ninguna
<b>LTG</b>	1-2	55 %	Sí	Hepático: 90 % Renal: 10 %	Ninguna
<b>OXC</b>	2	40-60 %	Sí	Hepático: 50 % Renal: 50 %	Inductor moderado
<b>PB</b>	1-2	50 %	Sí	Hepático: 75 % Renal: 25 %	Inductor potente
<b>PER</b>	1	95 %	No	Hepático	Inductor débil. Solo a dosis elevadas
<b>PGB</b>	2	< 5 %	No	Renal	Ninguna
<b>PHT</b>	2-3	90 %	Sí	Hepático	Inductor potente
<b>TPM</b>	2	15 %	Sí	Hepático: 40 % Renal: 60 %	Inductor débil, solo a dosis elevadas. Inhibidor CYP2C19
<b>ZNS</b>	1-2	55 %	No	Hepático: 70 % Renal: 30 %	Ninguna

Tomado y modificado de recomendaciones diagnóstico – terapéuticas de la SEN2019 (12)

### **2.1.5.2. Generaciones de fármacos.**

Los primeros fármacos como el Fenobarbital, no tenía un perfil farmacológico favorable para el tratamiento de la epilepsia, posteriormente el descubrimiento de la Fenitoína, fue clave para la búsqueda de nuevos medicamentos (11).

#### **2.1.5.2.1. Fármacos de primera generación (1857 y 1958).**

Se derivan de la modificación de los barbitúricos y son: Mefobarbital, primidona, oxazolidinedionas, trimetadiona, succinimidas, etosuximida (11).

#### **2.1.5.2.2. Fármacos de segunda generación (1960 y 1975).**

Estos son: Carbamazepina, valproato, benzodiazepinas (11).

#### **2.1.5.2.3. Fármacos de tercera generación (1980):**

Tienen mejor tolerabilidad y menos efectos adversos, sin embargo, no se ha evidenciado un mejor control de las convulsiones. Estos incluyen: Progabida, vigabatrina, lamotrigina, oxcarbazepina, gabapentina, topiramato, levetiracetam, lacosamida, felbamato, cenobamato (11).

### **2.1.5.3. Tratamiento inicial de la epilepsia**

Los medicamentos anticonvulsivantes previenen o suprimen la generación, propagación y gravedad de las crisis epilépticas logrando el control completo de las crisis el

cual es el objetivo primordial del tratamiento (11). Cuando se presenta una primera convulsión no provocada, la decisión sobre el inicio del tratamiento farmacológico anticonvulsivo debe individualizarse a la condición de cada paciente, y hay que evaluar varios factores como el riesgo de recurrencia, el beneficio del tratamiento, los efectos secundarios y las consecuencias sociales (11).

Según Krumholz et al., existe un mayor riesgo de recurrencia los dos primeros años (21 al 45 %) y los factores que se relacionan con este incremento de riesgo son una lesión cerebral previa o provocada por la convulsión, un electroencefalograma que presente anomalías epileptiformes, lesiones visualizadas en exámenes de imagen y una convulsión nocturna (13).

El beneficio del tratamiento farmacológico inmediato después de una primera convulsión no provocada es que reduce en aproximadamente el 35 % la recurrencia de convulsiones a los 2 años (13). Sin embargo, el tratamiento inmediato a largo plazo, no afectó la supervivencia, de esto deriva la importancia del tratamiento farmacológico individualizado (14).

Para proporcionar el tratamiento inicial se valora la edad, sexo, comorbilidades, polifarmacia, la eficacia, el tipo de convulsiones, los diferentes mecanismos de acción, los efectos adversos de cada medicamento y cuál puede ser el mejor tolerando por el paciente (11). Para el inicio del tratamiento como regla general, se debe iniciar con un único fármaco antiepiléptico, que sea elegido de manera correcta según las características de las crisis y se debe dejar la terapia combinada para pacientes refractarios a dos o más monoterapias secuenciales (11).

Nevitt et al., reportan en un metaanálisis sobre la monoterapia con fármacos anticonvulsivantes, que en crisis convulsivas de inicio focal la carbamazepina, lamotrigina y levetiracetam tienen un mejor perfil para el control de las convulsiones como tratamiento de primera línea; mientras que para las crisis tónico clónicas generalizadas, el ácido valproico tiene mejor perfil, y lamotrigina y levetiracetam pueden ser tratamientos de primera línea alternativos adecuados, cuando no se puede utilizar ácido valproico (15).

Además de la optimización de los fármacos por su eficacia, es importante valorar los efectos adversos de cada medicamento, ya que esto puede influir en la adherencia y tolerancia de los pacientes al tratamiento (16).

Según Perucca et al., se ha evidenciado que el 88 % de las personas que toman anticonvulsivos, presenta al menos un efecto adverso, esto es más evidente en los pacientes que se encuentran con politerapia, en donde el 83 % notificó dos o más efectos adversos, el número de efectos adversos por sujeto fue de 6,5. Cuando se identifican los efectos adversos y se intenta reducirlos, mejora la calidad de vida de los pacientes (17).

Wolfgan y Pavel, indican que con politerapia pueden existir mayor número de efectos adversos, interacciones farmacológicas, mayor costo y menor cumplimiento e incluso menor control de las convulsiones en comparación con monoterapia elegida y dosificada adecuadamente, y la terapia combinada se debe reservar para pacientes refractarios a dos o más monoterapias secuenciales (11)

En la actualidad se están estudiando nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la epilepsia, y aunque parecen terapias prometedoras para el control de las crisis convulsivas y la epilepsia refractaria, son necesarios más estudios (18).

#### **2.1.5.4. Politerapia racional**

En la década de 1980, aparecieron nuevos datos que demostraban las ventajas de la monoterapia sobre la politerapia. En diversos estudios, pacientes con epilepsia refractaria tratados con politerapia tuvieron un mejor control de las crisis con menos efectos adversos cuando se administró monoterapia con el fármaco más eficaz, la era de politerapia racional había iniciado (19).

La estrategia comúnmente utilizada al iniciar un tratamiento antiepiléptico es la monoterapia, escogiendo el fármaco que mejor se adapte en base a las características fenotípicas y semiológicas de las crisis, este se titulará, hasta alcanzar la dosis mínima efectiva para controlar las crisis convulsivas, evitando alcanzar dosis que generen toxicidad en el paciente o bien plantear una terapia de adición ante la resistencia del problema al tratamiento con un solo fármaco (20).

El inicio del tratamiento antiepiléptico con monoterapia resulta más conveniente, sin embargo, aproximadamente un 30 % de los pacientes tienen una respuesta inadecuada a una o varias monoterapias y en estos casos es necesario la terapia combinada de fármacos antiepilépticos (FAE) (12).

La politerapia racional emplea los conocimientos de la farmacología clínica para establecer combinaciones de FAE cuya eficacia sea mayor y más beneficiosa que la suma individual de cada fármaco (efecto supra aditivo), evitando incrementar los efectos adversos y del mismo modo evitar combinaciones que pudieran resultar perjudiciales (20).

Las bases teóricas de la politerapia racional incluyen: el mecanismo de acción, el espectro terapéutico, la tolerabilidad y las interacciones fármaco dinámicas y farmacocinéticas (21).

#### **2.1.5.4.1. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos**

##### ***2.1.5.4.1.1. Principales mecanismos de acción.***

Los principales mecanismos de acción de los FAE son la inhibición de los canales de sodio y de los canales de calcio T del tálamo, la facilitación del tono GABA a y la inhibición del tono glutamatérgico, sin embargo, se han demostrado mecanismos diferentes, como la activación de canales de potasio, la inhibición de receptores GABA b o la inhibición de receptores AMPA/KA; siendo que la mayoría de los FAE presentan múltiples mecanismos de acción (21)

Se ha detallado que algunos FAE desarrollados en función de su mecanismo de acción (gabapentina -GBP- o la pregabalina -PGB-) o de forma empírica (levetiracetam -LEV-) actuaban fijándose de forma específica a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales P/Q de calcio o a las proteínas de las vesículas sinápticas SV2A respectivamente, impidiendo así la liberación de neurotransmisores excitadores como el ácido glutámico (22).

#### ***2.1.5.4.1.2. Relación entre el mecanismo de acción y la eficacia.***

Cada fármaco empleado para el control de las crisis convulsivas depende del mecanismo de acción y su eficacia en los diferentes tipos de epilepsia. Las crisis tónico clónicas generalizadas y las crisis parciales responden de manera eficaz a los inhibidores de canales de sodio, y las crisis de ausencia a la inhibición del canal T de calcio en el tálamo (21).

La correlación de la eficacia clínica de la estimulación gabérgica o la inhibición glutamérgica es menos clara; es así que, el espectro de algunos fármacos gabérgicos, como la vigabatrina (VGB) y la tiagabina (TGB) tienen un espectro reducido para las crisis focales, la VGB es exclusiva para espasmos, mientras que los bloqueadores de sodio empeoran los espasmos. Por otra parte, algunos fármacos como el ácido valproico (VPA), la lamotrigina (LTG) y el topiramato (TPM), tienen mecanismos de acción múltiples, los que les permite tener un amplio espectro sobre diferentes tipos de crisis (21).

#### ***2.1.5.4.1.3. Asociación de mecanismos beneficiosos***

De manera generalizada se ha sugerido que para aumentar la eficacia del tratamiento farmacológico se deberían combinar dos FAE con diferentes mecanismos de acción (28). Se ha sugerido que se puede lograr un efecto más beneficioso al asociar un inhibidor de canales de sodio (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, u oxcarbazepina) con un fármaco gabérgico (fenobarbital, TGB o VGB) o con FAE con mecanismo de acción múltiple (TPM o VPA), que asociar dos inhibidores de canales de sodio (21).

En su estudio, Jonker y col, en la que analizó 107 estudios de epilepsia en animales, que incluían 536 interacciones, las asociaciones que más mostraron efectos sinérgicos fueron en orden de frecuencia: múltiples mecanismos más múltiples mecanismos, gabérgico más gabérgico, inhibidor de canales de sodio más gabérgico, inhibidor de canales de sodio más múltiples mecanismos. No se encontró que asociar mecanismos específicos fuera más eficiente que la asociación de múltiples mecanismos (23).

En ese mismo estudio, la asociación antagonista de los receptores NMDA y de los receptores AMPA/KA, fueron las que tuvieron más probabilidad de producir un efecto sinérgico, sin embargo, dado que los FAE que actúan por dichos mecanismos suelen ser mal tolerados, deben de restringirse estas asociaciones a los casos resistentes (23).

Estudios en humanos se han demostrado resultados similares. Majkowski y col. (2006) en su revisión de 39 estudios clínicos sobre asociaciones de FAE, concluyó que la combinación de un inhibidor de canales de sodio, como CBZ, PHT, LTG u oxcarbazepina (OXC), con un fármaco gabérgico, como PB, TGB o VGB, fue más útil que la asociación de dos fármacos gabérgicos, y ésta más eficaz que la de dos inhibidores de canales de sodio (24).

Majkowski y col., también concluyeron que asociar un inhibidor de canales de sodio con un fármaco de múltiples mecanismos de acción, como TPM o VPA, era más eficaz, así mismo se sugirió, que la asociación de un inhibidor de canales de sodio con agonista gabérgico podría ser beneficiosa en las convulsiones tónico clónicas generalizadas y crisis parciales (24).

Debe tomarse en consideración la posibilidad de que los FAE tengan un efecto antagónico o una acción pro-convulsionante, por ejemplo, las crisis de ausencias son

exacerbadas por bloqueadores de los canales de calcio, como es el caso con PB; a su vez, las crisis mencionadas previamente y las mioclonías son empeoradas por algunos inhibidores de canales de sodio, como CBZ, OXC y PHT, y por ciertos fármacos anticonvulsivantes que incrementan la concentración de GABA, como GBP, TGB y VGB, debido a que este GABA puede estimular receptores GABA  $\beta$  que a su vez intensifican la hiperpolarización de las neuronas del tálamo (21) (25).

Se recomienda evitar los inhibidores de los canales de sodio y los medicamentos que aumentan las concentraciones de GABA en las epilepsias idiopáticas generalizadas, y se prefieren FAE con mecanismos múltiples (21).

Hay que tener en cuenta que algunas asociaciones de FAE no sólo incrementan la eficacia, sino también la toxicidad, tal como ocurre con los inhibidores de canales de sodio, que inducen manifestaciones neurológicas que son aditivas (por ejemplo, PHT más CBZ), y los fármacos gabérgicos, que producen efectos sedantes también aditivos (PB más BZD). Este aumento de toxicidad puede contrarrestar el beneficio del aumento de eficacia (21).

La relación con tipo de mecanismo de acción en ocasiones no está completamente clara. En varios estudios se encontró que la LTG, un inhibidor de los canales de sodio, incremento la toxicidad de la CBZ y de la OXC (también inhibidores de los canales de sodio) (32) (33) (34), pero no aumentó aparentemente la toxicidad de la PHT (32). Es por esto que es más recomendable que el segundo FAE tenga un mecanismo de acción diferente o que sea de múltiples mecanismos de acción (26).

### 2.1.5.4.2. Espectro terapéutico.

La eficacia de los FAE es diferente en relación a los diversos tipos de crisis y de epilepsia, y en la respuesta de éstas al tratamiento, es necesario conocerlas para lograr incrementar el efecto sobre un determinado tipo de crisis o cuando se desea actuar sobre diferentes tipos de crisis (21).

#### 2.1.5.4.2.1. Tipo de crisis

En el sistema nervioso central, el equilibrio excitador-inhibidor es complejo, es así, que en determinadas ocasiones un mecanismo anticonvulsivo en un área específica del SNC o en un tipo de crisis puede ser pro convulsivo en otras áreas o tipos de crisis. Es por esto, que cuando seleccionamos una asociación de FAE se debe tener en consideración su eficacia en un determinado tipo de crisis, además de la probabilidad de empeorar otro tipo de crisis (Tabla 3 y Tabla 4) (21).

**Tabla 3. Espectro de los fármacos antiepilépticos de primera y segunda generación.**

	Fármacos antiepilépticos de primera y segunda generación					
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA
<b>Eficacia por tipo de crisis</b>						
<b>Generalizadas</b>						
Ausencias	+?	-	+	0	-	+
Atónicas	+?	-	0	+?	-	+
Mioclónicas	+?	-	+?	+?	-	+
Tónicas	+?	-		+?	+?	+
Espasmos infantiles	+?	0	0	0	0	+
Tónico clónicas	+?	+	0	+	+	+
<b>Focales</b>						
Simples y compleja	+?	+	0	+	+	+
Secundariamente generalizada	+?	+	0	+	+	+
<b>Eficacia por el tipo de epilepsia</b>						
<b>Generalizada</b>						
<b>Idiopática</b>						

Ausencias	+?	-	+		-	+
Mioclónicas	+?	-			-	
Tónico clónicas	+?	+		+	+	+
<b>Secundaria</b>						+
Síndrome de Lennox-Gastaut	+?	-			-	
Síndrome de West	+?					+
<b>Focal</b>	+?	+	-	+	+	+

+ = eficacia demostrada; +? = probable eficacia; ± = eficacia variable; 0 = no eficaz; - = empeora; BZD = benzodiazepinas; CMZ = carbamazepina; ESM = etosuximida; PB = fenobarbital, PHT = fenitoína; VPA = valproato

Tomado y modificado de Armijo y Herranz 2007 (26)

**Tabla 4. Espectro de los fármacos antiepilépticos de tercera generación.**

	Fármacos antiepilépticos de tercera generación								
	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
<b>Eficacia por tipo de crisis</b>									
<b>Generalizadas</b>									
Ausencias	-	+?	+	-	¿?	-	+?	-	+
Atónicas	0	+?	+	-	-?	0	+	0	+?
Mioclónicas	-	+?	±	-	-?	-	+?	-	+?
Tónicas		+?	+	-			+?		+?
Espasmos infantiles	0	¿?	+?	0		¿?	+?	+	+?
tonicoclónicas	+?	+	+	+	¿?	-	+	±	+
<b>Focales</b>									
Simple y con desconexión del medio	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Secundariamente generalizada	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Eficacia por el tipo de epilepsia</b>									
<b>Generalizada</b>									
<b>Idiopática</b>									
Ausencias	-	+?	+	-	-	-	+?	-	
Mioclónica	-	+?	±	-	-	-	+	-	+?
Tonicoclónica		+?	+	+?		-	+	-	+?
<b>Secundaria</b>									
Síndrome de Lennox-Gastaut	-		+	0			+	+?	+?
Síndrome de West				0				+	
Mioclónica progresiva							+?		
<b>Focal</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = eficacia demostrada; +? = probable eficacia; ± = eficacia variable; 0 = no eficaz; - = empeora; ¿? = poco conocida; GBP = gabapentina; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigina; OXC = oxcarbazepina; PGB = pregabalina; TGB = tiagabina; TPM = topiramato; VGB = vigabatrina; ZNS = zonisamida

Tomado y modificado de Armijo y Herranz 2007 (21)

Las BZD, LTG, LEV, TPM, VPA y zonisamida (ZNS) son fármacos de amplio espectro eficaces para la gran mayoría de las crisis convulsivas, sin embargo, existen otros FAE de reducido espectro que incluso pueden empeorar otras crisis. Por ejemplo, algunos

inhibidores de los canales de sodio como la CBZ, la PHT, la OXC y algunos antiepilépticos que aumentan la concentración de GABA como GBP, TGB y VGB son eficaces frente a crisis focales y convulsiones tónico clónicas generalizadas de inicio focal, pero pueden empeorar las crisis de ausencias y mioclonías (25).

Algunos anticonvulsivantes pueden inducir crisis convulsivas por vías que no dependen de su mecanismo de acción, por ejemplo, estas crisis pueden desencadenarse por intoxicación paradójica (PHT, PB y, quizás, CBZ, GBP, TGB y VGB), por encefalopatía (VPA y, quizás, CBZ, PHT, PB, LTG, TGB, VGB y ZNS) y por efectos sedantes (BZD y PB). Las BZD pueden producir crisis tónicas en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, y la LTG puede agravar las epilepsias mioclónicas progresivas (27) (25) (28).

#### **2.1.5.4.3. Tolerabilidad**

Al iniciar un tratamiento con FAE debe tomarse en cuenta circunstancias que pueden limitar el uso de estos fármacos como la aparición de efectos adversos, la toxicidad dependiente de la dosis aguda y crónica, la presencia de reacciones idiosincrásicas graves y los efectos teratógenos (Tabla 5) (29).

##### ***2.1.5.4.3.1. Tolerabilidad al comienzo del tratamiento***

Al inicio del tratamiento se suele observar la mayor parte de los efectos adversos de los FAE dependiendo de la dosis, en especial si se instauran bruscamente (39). Estos efectos frecuentemente mejoran e inclusive desaparecen lográndose una adecuada tolerancia cuando

se continúa el tratamiento. Las reacciones adversas idiosincrásicas a menudo aparecen en los primeros 3 meses de tratamiento (30).

**Tabla 5. Reacciones adversas más características de los Fármacos antiepilépticos**

Fármacos	Reacciones adversas	
	Reacciones adversas frecuentes o específicas no graves	Reacciones adversas graves (con frecuencia idiosincrásicas)
<b>BZD</b>	Sedación, hipersalivación	Depresión respiratoria (intravenosa)
<b>CBZ</b>	Ataxia, diplopía, leucopenia, exantemas, hiponatremia	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, pancreatitis
<b>ESM</b>	Hipo, alteraciones gastrointestinales, alteraciones visuales	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hipersensibilidad
<b>PB y PRM</b>	Alteraciones de la conducta y cognitivas, hiperactividad en niños y ancianos, disminución de la libido, contractura de Dupuytren, neuropatía periférica	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia megaloblástica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad
<b>PHT</b>	Alteraciones cosméticas (hiperplasia gingival, hirsutismo), exantema, neuropatía periférica	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, pancreatitis
<b>VPA</b>	Náuseas, vómitos y molestias abdominales, aumento de peso, alteraciones endocrinas, temblor, alopecia, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, hiperamonemia	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, ¿hipersensibilidad?, pancreatitis
<b>GBP</b>	Sedación en adultos e hiperactividad en niños, vértigo, fatiga, aumento de peso	Agresividad
<b>LEV</b>	Somnolencia, vértigo, cefaleas incoordinación, astenia y anorexia. Alteraciones de la conducta	Alteraciones del comportamiento, depresión y psicosis
<b>LTG</b>	Ataxia, vértigo, diplopía, cefaleas, somnolencia, insomnio, exantema, alteraciones de la conducta	Stevens-Johnson, hipersensibilidad
<b>OXC</b>	Somnolencia, vértigo, cefaleas, ataxia, náuseas y vómitos, diplopía, hiponatremia, exantemas	Neutropenia, hipersensibilidad
<b>TPM</b>	Somnolencia, fatiga, náuseas, anorexia, pérdida de peso, parestesias, enlentecimiento psicomotor, confusión, vértigo, cefaleas, alteraciones cognitivas y del habla, alteraciones de la conducta y psiquiátricas, nefrolitiasis, hipohidrosis	Psicosis
<b>TGB</b>	Vértigo, temblor, alteraciones del pensamiento, nerviosismo, dolor abdominal, somnolencia, astenia, cefaleas, cambios emocionales	Psicosis
<b>VGB</b>	Alteraciones de la conducta, (irritabilidad, insomnio, hiperactividad), aumento de peso	Psicosis y depresión, alteraciones visuales
<b>ZNS</b>	Fatiga, ataxia, vértigo, anorexia, somnolencia, molestias abdominales, alteraciones del pensamiento y de la conducta, nefrolitiasis, hipohidrosis, exantema	Psicosis y depresión

---

**BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.**

---

Tomado y modificado de Armijo y Herranz 2007 (21)

#### ***2.1.5.4.3.2. Toxicidad dependiente de dosis***

##### ***2.1.5.4.3.2.1. Toxicidad aguda.***

Los efectos tóxicos agudos más frecuentes son las alteraciones motoras como nistagmo, ataxia, diplopía, temblor (CBZ, PHT y LTG); alteraciones mentales como somnolencia, alteraciones cognitivas, depresión, encefalopatía, excitación, psicosis (PB, GBP, LTG, LEV, TGB y, especialmente, con TPM, VGB y ZNS); gastrointestinales como náuseas, vómitos, anorexia, aumento de peso (ESM, TGB, VPA y ZNS); alteraciones antiestéticas como alopecia, hipertriosis e hiperplasia gingival (en especial PHT), y otros efectos como la hiponatremia o las alteraciones cardiovasculares (31) (32).

##### ***2.1.5.4.3.2.2. Toxicidad crónica.***

La toxicidad crónica se presenta con mayor frecuencia con tratamientos prolongados y a dosis altas. Las alteraciones cognitivas son la de mayor preocupación al mantener un tratamiento crónico, ya que, afectan al desarrollo psicomotor del niño y a la actividad profesional y social del adulto. Otras consecuencias de la toxicidad crónica incluyen cefaleas y el vértigo, temblor, alteraciones del peso, alteraciones antiestéticas (alopecia, hiperplasia gingival y alteraciones del conectivo), y las alteraciones endocrinas y de la libido (Tabla 4) (21).

Se considera que ciertos FAE de primera generación como BZD, PB, primidona (PRM), y PHT tienen bajo umbral terapéutico y alta incidencia de reacciones adversas cuando son usados en infantes y mujeres adultas. La CBZ, VPA y la PHT tienen un índice terapéutico intermedio cuando se utilizan en varones adultos. Entre los FAE de segunda generación la OXC, la TGB, el TPM y la ZNS tienen un índice terapéutico intermedio, y la GBP, la LTG y el LEV un índice terapéutico alto (21).

#### **2.1.5.4.3.3. Reacciones adversas idiosincrásicas**

Casi todos los FAE tienen riesgo de inducir reacciones idiosincrásicas graves con una frecuencia menor a 1 de cada 40.000 pacientes expuestos. Las reacciones idiosincrásicas a menudo aparecen las primeras 12 semanas, pudiendo ser de origen alérgico (hipersensibilidad por PHT), autoinmune (anemia aplásica por felbamato) o secundarias a procesos metabólicos anormales que provocan la acumulación de metabolitos tóxicos (hepatotoxicidad por VPA) (33) (34).

La hipersensibilidad cruzada es propia de FAE aromáticos como a la CBZ, la PHT y el PB y que también la podrían producir la OXC y la LTG, pero con el VPA es rara (45). El VPA, la PHT y la CBZ producen característicamente hepatotoxicidad. La CBZ puede desencadenar anemia aplásica, la PHT y el PB anemia megaloblástica, y el VPA trombocitopenia. Entre los de segunda generación la GBP, el LEV, la TGB y el TPM no se han relacionado a reacciones idiosincrásicas graves (35).

La frecuencia de reacciones adversas idiosincrásicas será el total de las frecuencias individual para cada uno de los FAE asociados. Uno de los problemas del uso de la terapia

combinada en lugar de monoterapia es que se aumenta el riesgo de reacciones idiosincrásicas. Por lo que, la politerapia racional debería escoger FAE cuyas reacciones idiosincrásicas sean escasas o no sean graves (26).

#### ***2.1.5.4.3.4. Efectos teratogénos.***

El riesgo teratogénico en hijos de madres epilépticas tratadas con FAE es dos a tres veces más que en la población general. A su vez este riesgo se incrementa en pacientes tratadas con dosis altas y en politerapia. El riesgo de malformaciones es mayor cuando se asocia CBZ con PB y VPA, esta se ha atribuido a que el inductor aumenta la formación de metabolitos reactivos y el VPA inhibe su degradación. De los FAE la LTG parece tener un bajo riesgo teratogénico (36) (37).

#### **2.1.5.4.4. Interacciones farmacodinámicas**

##### ***2.1.5.4.4.1. Interacciones fármaco dinámicas que aumentan la eficacia***

Según algunos estudios se han sugeridos algunas interacciones fármaco dinámicas beneficiosas:

- *Fármacos anticonvulsivantes de primera generación:* Para crisis parciales se ha recomendado asociaciones con buena eficacia de BZD más PB más PHT, de PHT más PB (49). Para las crisis generalizadas anti ausencias se ha propuesto VPA más ESM y VPA más CZP (38).

- *Fármacos anticonvulsivantes de segunda generación:* En las crisis de ausencia y crisis parciales se recomienda LTG más VPA (39) (40). Además, para crisis parciales se ha sugerido mayor eficacia de VPA más VGB (41).

Según las recomendaciones de la sociedad de neurología las combinaciones de FAE que tienen interacciones beneficiosas se incluyen en la tabla 6 (12).

**Tabla 6. Combinaciones de fármacos anticonvulsivantes de acuerdo al mecanismo de acción, efectos adversos y espectro de acción**

Combinaciones de fármacos anticonvulsivantes		
Combinación	Tipo de epilepsia	Comentarios
VPA + LTG	Epilepsia focal Epilepsia Generalizada	Interacción farmacocinética y potencialmente farmacodinámica
VPA + ESM	Epilepsia con ausencias infantiles	
VPA + BCS	Epilepsias focales	Los BCS pueden empeorar el control de las epilepsias generalizadas y algún tipo de crisis como las mioclonías. Riesgo de toxicidad por carboxamidas, especialmente por CBZ al inhibir el metabolismo de este FAE (“incluso con niveles normales”).
VPA + PER	Epilepsias focales, epilepsias generalizadas y encefalopatías epilépticas	
VPA + PHT/PB	Epilepsias focales y encefalopatías epilépticas	Riesgo de toxicidad por PHT al competir por el sitio de unión en las proteínas plasmáticas. La PHT puede empeorar algún tipo de crisis en las encefalopatías epilépticas. El VPA inhibe el metabolismo de PB, existiendo riesgo de intoxicación.
VPA + RFM/CLB	Síndrome de Lennox-Gastaut y encefalopatías epilépticas	
VPA + STP/CLB/CBD	Síndrome de Dravet y otras encefalopatías epilépticas	El CBD actúa como inhibidor y aumenta los niveles de CLB y sus metabolitos con riesgo de sedación. Mayor riesgo de toxicidad hepática en VPA + CBD.
VPA + LEV/TPM/ZNS	Epilepsias focales, epilepsias generalizadas y encefalopatías	Se combinan múltiples mecanismos de acción. VPA + TPM aumenta el riesgo de encefalopatía.

	epilépticas
LEV/BRV + BCS	Epilepsias focales
ZNS + BCS	Epilepsias focales
PER + BCS	Epilepsias focales
<b>BCS: FAE bloqueantes del canal del Na (CBZ, OXC, ESL, LCM, LTG, PHT)</b>	
<b>Tomado y modificado de las recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN2019 (12)</b>	

#### **2.1.5.4.4.2. Interacciones fármaco dinámicas que aumentan la toxicidad**

Cuando hablamos de toxicidad farmacológica se ha documentado un incremento al utilizar politerapia versus monoterapia (42). Al asociar dos fármacos sedantes como BZD y PB hay mayor riesgo de somnolencia. Se ha descrito mayor toxicidad neurológica al combinar CBZ y LTG o CBZ y PHT, un aumento de toxicidad sin incremento de eficacia con CBZ o PHT más TGB, de estatus convulsivo al asociar CZP y VPA, de lesiones exantemáticas y temblores al asociar LTG más VPA, y de encefalopatía al asociar PB más VPA (24) (42) (43).

Farhat y col., en su estudio sobre los efectos de los anticonvulsivantes sobre el hueso, demostró que los pacientes tratados con dos inductores tenían más osteopenia que los tratados con uno; ya que son potentes inductores de la enzima CYP3A4, la misma que a nivel hepático e intestinal transforma la vitamina D en metabolito inactivo, la cual se excreta por la orina, es decir, aumenta su clearance (44). Por otra parte, la asociación de CBZ y VGB incrementa la frecuencia de ataxia y sobrepeso (45). El riesgo de espina bífida se ve aumentado cuando se asocia VPA más CBZ ya que ambos generan defectos del tubo neural (46).

Existe la posibilidad que la asociación produzca efectos adversos que no han sido observados por ninguno de los FAE en monoterapia. Es así que, en pacientes tratados con PHT más LTG, se han documentado al menos tres casos de corea, que remitieron al suspender alguno de dos fármacos (47).

#### **2.1.5.4.5. Interacciones farmacocinéticas**

Las interacciones farmacocinéticas pueden incrementar o disminuir los niveles séricos de los FAE, por lo tanto, repercutir sobre sus efectos, sean estos beneficiosos o tóxicos. Valorar los niveles séricos de los FAE nos permite controlar, predecir las interacciones y corregir su resultado; sin embargo, la mayor dificultad se presenta cuando no pueden ser calculados los niveles o cuando la interacción no es conocida ya que las consecuencias sobre la eficacia o efectos adversos no estarían claros (21).

##### ***2.1.5.4.5.1. Interacciones farmacocinéticas controlables mediante la monitorización de los niveles***

Las interacciones farmacocinéticas controlables mediante los niveles séricos son los que pueden incrementar o reducir dichos niveles y por lo tanto la eficacia o toxicidad en función del nivel manejado. Estas interacciones no son por sí mismas beneficiosas ni perjudiciales ni contraindican la asociación, siempre que se puedan monitorizar los niveles (21).

Cuando se utilizan FAE inductores es común que los niveles de VPA, LTG, TGB, TPM o ZNS sean bajos, con independencia de los ajustes de la dosis, siendo así, que los niveles y la efectividad aumentan cuando se retiran los inductores. Generalmente, los FAE de primera generación interaccionan fuertemente entre ellos y con fármacos de segunda generación. Los de segunda generación tiene poca influencia o nada sobre otros FAE, lo que los hace más adecuados para la politerapia, pero pueden ser influidos por los FAE de primera generación (21).

Son considerados FAE con nivel de interacción elevado (influyen y son influidos) la CBZ, la PHT, el PB, la PRM y el VPA; fármacos de interacción medio (no influyen, pero pueden ser influidos) la ESM, la LTG, la OXC, la TGB, el TPM y la ZNS; fármacos de bajo nivel de interacción (no influyen ni son influidos) la GBP, el LEV, la PGB y la VGB (48). En la politerapia racional se deben asociar los FAE con menos potencial de interacciones (21).

#### ***2.1.5.4.5.2. Interacciones farmacocinéticas no controlables mediante la monitorización de los niveles***

La monitorización de los niveles séricos en numerosas ocasiones no puede valorar las interacciones medicamentosas, debido a los cambios que pueden ocurrir en la concentración libre del fármaco, en la proporción de metabolitos activos o en el transporte al SNC gracias a la glucoproteína p, generando disociación entre los niveles séricos totales y libres (21).

Los FAE inductores reducen los niveles totales de CBZ, sin embargo, incrementan el nivel de epoxi-CBZ lo que induce efectos terapéuticos y adversos mayores que lo que indicaría el nivel de CBZ; para reducir dichos efectos conviene utilizar preparados VPA de liberación sostenida. De la misma manera el VPA puede aumentar la concentración libre de PHT y producir efectos adversos relacionados con ella (48).

Otras interacciones pueden estar relacionadas a la glucoproteína P; esto lo podemos observar cuando asociamos CBZ más LTG que inducen a alteraciones neurológicas, atribuidas al aumento de las concentraciones de epoxi-CBZ, sin embargo, este efecto no está claro, por lo que se ha sugerido que el incremento del efecto de la CBZ, se debe a que la LTG inhibe la glucoproteína P facilitando su acceso al SNC (49).

Los FAE de segunda generación por lo general comparten un índice terapéutico más amplio que los de primera generación, sin estar libres de presentar efectos adversos suficientemente importantes como para decidir interrumpir el tratamiento en una frecuencia similar al de los de primera generación. La ventaja de los de segunda generación es su menor potencial de interacciones farmacocinéticas (21).

Las propiedades farmacocinéticas de los anticonvulsivos se ven influenciadas por el nivel de absorción y de excreción de un medicamento o metabolito. Lo cual está controlado por diferentes enzimas, como: glucoril transferasas, epóxido hidrolasas y citocromos p450 (enzimas oxidativas) con múltiples isoenzimas (1A2, 2C9, 2C19, 3A4), que son inducidas especialmente por anticonvulsivos de primera generación, como: carbamazepina, fenitoína y fenobarbital generando aumento de la tasa de clearance para todos los medicamentos que utilicen la misma vía; como por ejemplo, el ácido valproico donde se observa reducción en sus niveles sanguíneos de hasta un 70 % al ser empleado simultáneamente (50).

Los fármacos inhibidores producen bloqueo sináptico mediado por el GABA, ya sea en su receptor como en su cotransportador (GAT-1), provocando disminución en la excitabilidad neuronal y ascenso del umbral convulsivo. Los fármacos reconocidos por mencionado mecanismo son: las benzodiazepinas, barbitúricos, vigabatrina, tiagabina y ácido valproico (51).

### **2.1.6. EPILEPSIA REFRACTARIA**

Se considera epilepsia refractaria a la falta de control de las crisis con dos fármacos anticonvulsivantes adecuados de acuerdo al tipo de crisis convulsiva, dosis y apropiadamente elegidos. La epilepsia refractaria se asocia a mayor morbimortalidad y una calidad de vida deteriorada (52).

Epilepsia controlada se denomina: a la ausencia de crisis convulsivas por un periodo superior a 12 meses o al periodo al menos el triple del tiempo que haya pasado un paciente sin crisis previo al inicio del tratamiento, o lo que resulte más largo (53).

El control objetivo con la terapia anticonvulsivante se alcanza en el 60 al 70% de los pacientes; sin embargo, aproximadamente el 30% cumplen con criterios para refractariedad al tratamiento, por lo que se debe realizar un adecuado diagnóstico de epilepsia ya que el 25 % de los pacientes no tienen epilepsia, siendo los diagnósticos habituales síncope, pseudocrisis o trastornos del sueño, y de esta manera determinar el tratamiento adecuado (52).

#### **2.1.6.1. Factores pronósticos no modificables de desarrollo de epilepsia refractaria.**

Los factores pronósticos no modificables incluyen las características de las crisis, la historia sobre los antecedentes de terapia farmacológica utilizada y el síndrome epiléptico y la etiología de las crisis convulsivas (53).

- *Características de las crisis:* alta frecuencia de crisis previa al inicio de tratamiento, presencia de status convulsivo, lentitud en el control de las crisis pese al inicio de tratamiento (53).
- *Historia sobre terapia farmacológica:* fracaso en el control con el uso de anticonvulsivantes previos, suspensión de la terapia farmacológica no asociada a efectos adversos, necesidad de uso de dosis altas de anticonvulsivantes sin control de las crisis (53).
- *Síndrome epiléptico y etiología:* epilepsia estructural, síndromes genéticos, inicio en periodo neonatal, discapacidad intelectual (53).

#### **2.1.6.2. Factores modificables para el control de crisis.**

Los factores modificables para el control de las crisis refractarias son la mala adherencia farmacológica, la privación del sueño, el uso de drogas (incluido el alcohol), la menstruación (crisis catameniales), las interacciones farmacológicas que disminuyen la eficacia o aumentan la toxicidad (52)(54).

#### **2.1.6.3. Diagnóstico de la epilepsia refractaria:**

Entre los métodos diagnósticos más utilizados para el estudio de la epilepsia refractaria se encuentran el video electro-encefalograma, la resonancia magnética y los diarios de convulsiones (54).

#### 2.1.6.4. Tratamiento farmacológico de la epilepsia refractaria

Para Sánchez y col, así como para muchos otros, el tratamiento farmacológico indicado es “la asociación de dos fármacos anticonvulsivantes con diferente mecanismo de acción con el objetivo de mejorar la eficacia sin aumentar los efectos adversos” (53).

El fármaco a elección se debe realizar según el tipo de epilepsia, edad, comorbilidades concomitantes con el fin de evitar la toxicidad farmacológica inesperada sobre todo en adultos mayores y pacientes con polifarmacia (52).

**Tabla 7. Combinación según el tipo de epilepsia**

Tipo de epilepsia	Combinación
Epilepsia focal y generalizada	Ácido valproico más lamotrigina
Epilepsia con ausencias infantiles	Ácido valproico más etosuximida
Epilepsia focal	Ácido valproico más bloqueadores de los canales de calcio

Tomado y modificado de López et al., 2014. (22)

## CAPITULO III

### 3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el mundo, la epilepsia afecta a alrededor de 50 millones de personas, lo que la convierte en una enfermedad neurológica común a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una de cada diez personas sufrirá una crisis convulsiva a lo largo de su vida si vive 80 años (2). Dos millones de nuevos casos ocurren en el mundo cada año, para el 2014 la incidencia de la epilepsia fue de 23 a 190 por 100 000 habitantes año (55)

Europa la prevalencia es del 0,7 % de la población, afectando a unos seis millones de habitantes, con 400 000 casos nuevos por año (12). Según Carpio y col., la prevalencia de epilepsia activa en el Ecuador fue de 7 a 12 por 1000 en el 2001 y la incidencia fue de 120 a 172 por 100000, dos a tres veces más alta que la reportada en países desarrollados (3).

La mayor prevalencia se encuentra en dos rangos etarios, adultos jóvenes y sobre los 50 años de edad (56). El 65 % de los afectados viven en zonas rurales, lo que impide un buen tratamiento y por ende un adecuado control de la patología, aumentando así, la morbilidad y mortalidad en las clases socioeconómicas bajas (55).

Alrededor de un 25 al 30 % de los casos de epilepsia a nivel mundial se consideran fármaco resistentes, convirtiéndolos en un problema de salud pública, debido a la predisposición de alteraciones bio-psicosociales, aumentando la carga al sistema de salud, la incapacidad por años en población económicamente activa e incluso muerte prematura;

aumentando la mortalidad hasta tres veces más en relación a la población general en aquellos que sufren más de 3 crisis convulsivas al año (57).

### **3.2. JUSTIFICACIÓN**

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica no transmisible, que puede producir complicaciones físicas, psicológicas y sociales. La Organización Mundial de la Salud estima que el setenta por ciento podrían controlarse con un adecuado y oportuno tratamiento (2). La mayoría de las personas con epilepsia viven en países en vías de desarrollo, en los que además de los problemas propios de la enfermedad, se suma la falta de accesibilidad al tratamiento para poder llegar a un adecuado control de las crisis (5).

La importancia del control de la crisis radica en que un inadecuado tratamiento afecta la calidad de vida de estas personas, aumentando las hospitalizaciones, la discapacidad y el riesgo de muerte prematura, así como el retraso de la identificación de pacientes candidatos para cirugía de epilepsia (2).

Por lo mencionado se realizará un estudio de la caracterización del tratamiento farmacológico de la epilepsia, ya que es importante conocer las características sociodemográficas y clínicas, el tipo de tratamiento que se está utilizando, ya que no disponen de datos actualizados sobre este tema en el Ecuador.

Este trabajo de investigación busca proporcionar información que sea beneficiosa para el personal de salud que trabaja con personas con epilepsia, para poder establecer datos sobre la situación actual en nuestro país, y brindar intervenciones oportunas en el tratamiento de la epilepsia, para poder llegar a un mejor control de las crisis.

### **3.3. OBJETIVOS**

#### **3.3.1. Objetivo general:**

Caracterizar el tratamiento farmacológico administrado y su relación con el control de las crisis convulsivas en los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo 2016 al 2020.

#### **3.3.2. Objetivos específicos:**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.
- Analizar las características de las crisis convulsivas.
- Establecer los tipos de tratamientos farmacológicos más usados.
- Determinar el número de pacientes con un buen control de crisis convulsivas según el tipo de epilepsia.
- Detallar con qué terapia farmacológica se logra un mejor control de las crisis convulsivas.

### **3.4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.4.1. Tipo de estudio**

Observacional descriptivo transversal

#### **3.4.2. Población y muestra**

Se trabajó con el total del universo, es decir los 1033 pacientes con diagnóstico de epilepsia, que han sido atendidos en el servicio de Neurología clínica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

### **3.4.3. Lugar**

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE = Hospital de Especialidades Eugenio Espejo). El HEEE es una unidad pública de tercer nivel y centro de referencia para unidades de primer y segundo nivel; se encuentra ubicado en la provincia de Pichincha, ciudad de Quito, ubicado en la Avenida Gran Colombia s/n y Yaguachi, cuenta con 20 especialidades médicas y 15 especialidades quirúrgicas

### **3.4.4. Criterios de selección**

#### **3.4.4.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes atendidos de manera ambulatoria con diagnóstico de epilepsia, en el servicio de Neurología clínica en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.
- Pacientes mayores de 18 años.

#### **3.4.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con pseudocrisis convulsivas

### 3.4.5. Procedimiento de recolección de muestra

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito. Se procedió a la recolección de datos mediante una base de datos pseudoanonimizada, obtenida del servicio de neurología. Los datos fueron encriptados. Se recolectó la información en el programa SPSS versión 25.0. Se revisaron 45 datos por día, 3 veces a la semana por 2 meses, en los horarios de 15h00 a 18h00.

### 3.4.6. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
<b>Edad</b>	Fecha de nacimiento del paciente (cédula de identidad)	Cuantitativa	Intervalos	1. 18 a 25 años 2. 26 a 35 años 3. 36 a 50 años 4. 51 a 65 años 5. 66 a 79 años 6. $\geq$ de 80 años	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje  Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)  Medidas de dispersión (desviación estándar)
<b>Edad al diagnóstico</b>	Edad que tenía al paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Intervalos	Menos de 1 año 1 a 10 años 11 a 20 años 21 a 40 años 41 a 65 años Más de 65 años	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje  Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)  Medidas de dispersión

Elaborado por: Castillo M/Romo F. (2022)

					(desviación estándar)
<b>Sexo</b>	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Etnia</b>	Autoddefinición por características fenotípicas, culturales y lingüísticas	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Mestizo 2. Afroecuatoriano 3. Blanco 4. Indígena	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Nivel de instrucción</b>	Grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos.	Cualitativa	Ordinal	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Superior	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Lugar de residencia</b>	Lugar en donde el paciente se encuentra establecido definitivamente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Urbano 2. Rural	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Comorbilidades</b>	Dos o más enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativo	Nominal politómica	1. Tumores del SNC 2. Hipertensión arterial 3. Hipotiroidismo 4. Cánceres 5. Depresión 6. Parálisis cerebral infantil 7. Ansiedad 8. Diabetes mellitus 2 9. Alcoholismo 10. VIH 11. Fibrilación auricular 12. Encefalitis autoinmune 13. Valvulopatía cardiaca	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje

				14. Otras comorbilidades	
<b>Antecedentes Perinatales patológicos</b>	Antecedentes que ocurrieron durante el parto o que se desarrollan inmediatamente después de él.	Cualitativo	Nominal politómica	1. Asfixia perinatal 2. Crisis febriles 3. Ictericia neonatal	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Lesiones sobre el sistema nervioso central</b>	Patologías que producen lesiones en el SNC y que se podrían asociar a riesgos de crisis convulsivas	Cualitativo	Nominal politómica	1. Lesión cerebral traumática 2. Evento cerebrovascular 3. Infección del SNC 4. Parasitosis del SNC	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Desarrollo psicomotor</b>	Proceso continuo y dinámico para el aprendizaje durante el periodo de crecimiento	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Adecuado 2. Retraso	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Discapacidad</b>	Falta o limitación de alguna facultad física o mental que imposibilita o dificulta el desarrollo normal de la actividad de una persona	Cualitativo	Nominal politómica	1. Ninguna 2. Intelectual 3. Física 4. Física e intelectual	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Antecedentes familiares de epilepsia</b>	Antecedentes familiares de epilepsia, que se podrían asociar con predisposición genética.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tiempo desde el diagnóstico de epilepsia</b>	Periodo determinado desde el diagnóstico de la patología	Cuantitativa	Intervalos	1. 1 a 6 meses 2. 7 a 12 meses 3. 13 a 60 meses 4. 61 a 120 meses 5. 121 a 240 meses 6. 240 meses 7. Desconocido	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje  Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)

					Medidas de dispersión (desviación estándar)
<b>Tipo de crisis convulsiva</b>	Descarga eléctrica anormal en corteza cerebral	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Focales 2. Generalizadas	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tipo de crisis generalizadas</b>	Tipos de convulsiones que producen pérdida de estado de conciencia que por las características de sus movimientos pueden clasificarse en varios tipos	Cualitativo	Nominal politómica	1. Tónico clónica 2. Mioclónica 3. Ausencia 4. Atónicas 5. Tónica 6. Astática	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tratamiento clínico</b>	Tratamiento empleado para control de crisis convulsiva	Cualitativo	Nominal politómica	1. Monoterapia 2. Politerapia 3. Sin tratamiento	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tratamiento con monoterapia</b>	Tratamiento para el control de crisis con un solo fármaco	Cualitativo	Nominal politómica	1. Carbamazepina 2. Valproato 3. Fenitoína 4. Lamotrigina 5. Levetiracetam 6. Clobazam 7. Clonazepam	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tratamiento con politerapia</b>	Tratamiento farmacológico múltiple para control de crisis convulsivas	Cualitativo	Nominal politómica	1. Combinación de 2 fármacos anticonvulsivantes 2. Combinación de 3 fármacos anticonvulsivantes 3. Combinación de 4 fármacos anticonvulsivantes	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Tiempo libre de convulsiones</b>	Tiempo valorado en meses en el que el paciente no ha presentado crisis convulsivas	Cuantitativa	Intervalos	1. < 1 mes 2. 1 a 6 meses 3. 7 a 12 meses 4. > 12 meses	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje  Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)  Medidas de dispersión

					(desviación estándar)
<b>Control de las crisis convulsivas</b>	Más de 3 veces la frecuencia usual o más de doce meses de libertad de crisis. Lo que resulte más largo	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje
<b>Adherencia farmacológica</b>	Toma regular de medicación	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Sí 2. No	
<b>Tiempo de tratamiento farmacológico</b>	Cuánto tiempo toma el tratamiento actual	Cuantitativa	Intervalos	1. < 1 mes 2. 1 a 6 meses 3. 7 a 12 meses 4. 13 a 24 meses 5. 25 a 60 meses 6. 61 a 120 meses 7. ≥ 121 meses	Frecuencia absoluta y relativa  Porcentaje  Medidas de tendencia central (media, mediana y moda)  Medidas de dispersión (desviación estándar)

### 3.4.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 25.0.

#### 3.4.7.1. Análisis univariado

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias, por número de casos y porcentajes. También son expresadas a través de gráficos de sectores. Las variables cuantitativas se describen mediante las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) o medidas de dispersión (desviación estándar), según correspondiese su distribución estadística.

### **3.4.7.2. Análisis bivariado**

Dentro del análisis bivariado las variables a relacionar fueron el tipo de tratamiento farmacológico con el control de las crisis convulsivas, asociación farmacológica, características clínicas y tipo de epilepsia. El cruce de variables se realizó mediante tablas de dos por dos utilizando el test de Chi-cuadrado y para validar la significancia de las pruebas se utilizó el valor  $p$ . Para valorar la intensidad de la asociación de las variables se aplicó el coeficiente V de Cramer.

## **3.5. ASPECTOS BIOETICOS**

### **3.5.1. Propósito**

Investigar el porcentaje de reducción de crisis convulsivas con el esquema farmacológico administrado en los pacientes diagnosticados de epilepsia en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo 2016 al 2020

### **3.5.2. Procedimiento**

Esta investigación no involucró ningún tipo de intervención experimental con los pacientes, de manera que no implicó ningún riesgo para ellos o el investigador. Los datos como nombres, edad, género, terapia farmacológica se recolectaron de las historias clínicas de cada uno de los sujetos en forma encriptada, los que se manejó únicamente por las investigadoras.

Este protocolo fue presentado al departamento de docencia e investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, así como al Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), previo a su autorización.

### **3.5.3. Confidencialidad de la información**

Con el fin de proteger la confidencialidad de los datos recolectados de las historias clínicas, se omitieron datos personales identificables o cualquier información que pudiese traducirse en la identificación de las mismas, limitando el acceso a los datos, e ingresado los mismos a la matriz, mediante codificación.

Para evitar violar los derechos de cada paciente, los nombres de los pacientes que se incluyeron fueron codificados, y se garantizó el resguardo de la información, y confidencialidad, según lo estipulado en la declaración de Helsinki del 2008. La codificación se realizó mediante número de caso (caso 1, caso 2, caso 3, etc.).

La información se almacenó en una nube de Microsoft OneDrive la misma que contó con una clave, a la cual tuvieron acceso únicamente las investigadoras principales, una vez que culminó la investigación se procedió a eliminar los datos de la nube de Microsoft.

### **3.5.4. Consentimiento informado**

La investigación que se llevó a cabo no requirió consentimiento informado, ya que no se realizó la toma de muestras biológicas ni la manipulación de los participantes y los datos se obtuvieron de forma anónima.

## CAPITULO IV

### 4.1. Análisis e interpretación de resultados

#### 4.1.1. Análisis univariado

##### 4.1.1.1. Características sociodemográficas de la población estudio

En este estudio las edades se clasificaron por rangos, siendo la más representativa con un mayor porcentaje de pacientes las edades comprendidas entre 36 a 50 años, con un porcentaje del 36,8 % (n = 380). La media de edad al diagnóstico fue de 45,60 años con una desviación estándar de 16.115 años. En cuanto al sexo, las mujeres presentaron una mayor tendencia de ocurrencia con un 56,1 % (n = 580) (Tabla 8).

Se encontró una prevalencia significativa de epilepsia para la etnia mestiza (según lo especificado en las historias clínicas), equivalente al 98.4 % (n =1016). En cuanto al nivel de instrucción los pacientes mayoritariamente cuentan con una instrucción primaria en el 47.5 % (n= 491) (Tabla 8).

##### 4.1.1.2. Características clínicas de la población estudio

###### 4.1.1.2.1. Antecedentes de desarrollo psicomotriz y discapacidad en los pacientes con epilepsia

El 17,6 % (n= 182) de los pacientes del estudio presentaron un retraso en el desarrollo psicomotriz. Al analizar la presencia de discapacidad encontramos que la discapacidad intelectual representó el 22.4 % (n= 231), seguido de discapacidad física e intelectual con un porcentaje de 6.4 % (n= 66) (Tabla 8).

#### *4.1.1.2.2. Antecedentes de lesiones del SNC, perinatales patológicos y familiares en los pacientes con epilepsia*

Los antecedentes de lesiones sobre el sistema nervioso central se observan en un 35,5 % (n= 367), dentro de los cuales destaca la lesión cerebral traumática en un 17,9 % (n= 185), seguido de evento cerebro vascular con un 12,3 % (n= 127). Los antecedentes perinatales patológicos representaron el 14,4 % (n= 149) de los pacientes estudiados, dentro de los cuales destacaron la asfixia perinatal con 11,4 % (n= 118), crisis febriles 2,5 % (n= 26) e ictericia neonatal 1,1 % (n= 11). Los antecedentes familiares de epilepsia correspondieron a un 6,3 % (n= 65) (Tabla 8).

#### *4.1.1.2.3. Comorbilidades en pacientes con diagnóstico de epilepsia*

Se estudió a la muestra seleccionada observándose la existencia de comorbilidades en un 35,7 % (n= 369), de las cuales los tumores del SNC representaron el mayor porcentaje con un 7,7 % (n = 80) (tabla 8).

#### *4.1.1.2.4. Edad al momento del diagnóstico y Tiempo desde el diagnóstico de epilepsia*

La mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados de epilepsia entre las edades de 11 a 20 años con el 28 % (n = 280) con una media de 23,88 y una desviación estándar de

22,461. Para el tiempo desde el diagnóstico de epilepsia en este estudio se observó que en un 47,15 % (n= 471) de pacientes superaban los 240 meses, seguido de 18 % (n= 180) con un rango de 121 a 240 meses; apenas 2 % tenía un tiempo diagnóstico inferior a 12 meses. La media de tiempo de diagnóstico fue de 262,23 meses (Tabla 8).

#### 4.1.1.2.5. Tipo de crisis convulsiva

El tipo de crisis convulsiva que se observó en este estudio con mayor frecuencia fueron las crisis generalizadas en un 61,4 % (n= 634), de estas las convulsiones Tónico Clónicas representaron por mucho el mayor porcentaje con un 95,4 % (n = 604) (Tabla 8).

**Tabla 8. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con epilepsia**

<b>Variab</b> les	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Media</b>
<b>Sexo</b>			
Hombre	453	43,9	
Mujer	580	56,1	
<b>Edad</b>			
18 a 25 años	123	11,9	
26 a 35 años	175	16,9	
36 a 50 años	383	37,1	45,62 (DE 16,115)
51 a 65 años	234	22,7	
66 a 79 años	80	7,7	
≥ de 80 años	38	3,7	
<b>Edad al diagnóstico</b>			
Menos de 1 año	87	8,7	
1 a 10 años	203	20,3	
11 a 20 años	280	28	23,88 (DE 22,461)
21 a 40 años	223	22,3	
41 a 65 años	157	15,7	
Más de 65 años	50	5	
<b>Etnia</b>			
Mestizo	1016	98,35	
Afroecuatoriano	4	1,16	
Blanco	1	0,39	
Indígena	12	0,10	
<b>Nivel de instrucción</b>			
Ninguno	174	16,84	
Primaria	491	47,53	
Secundaria	318	30,78	
Superior	50	4,84	
<b>Desarrollo psicomotriz</b>			
Adecuado	851	82,38	

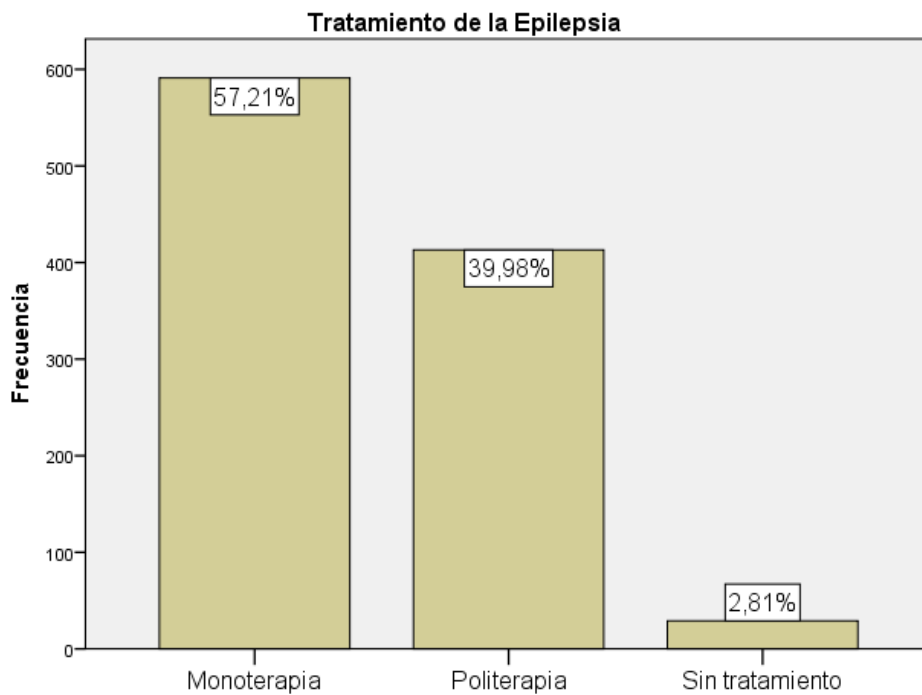
Retraso	182	17,62	
<b>Presencia de discapacidad</b>			
Ninguna	704	68,15	
Intelectual	231	22,36	
Física	32	3,10	
Física e intelectual	66	6,39	
<b>Comorbilidades</b>			
Tumores del SNC	80	7,7	
Hipertensión arterial	47	4,5	
Hipotiroidismo	44	4,3	
Cánceres	40	4	
Depresión	33	3,2	
Parálisis cerebral infantil	23	2,2	
Ansiedad	21	2	
Diabetes mellitus 2	20	1,9	
Alcoholismo	18	1,7	
VIH	9	0,9	
Fibrilación auricular	6	0,6	
Encefalitis autoinmune	3	0,3	
Valvulopatía cardiaca	1	0,1	
Otras comorbilidades	100	9,7	
Total	369	35,7	
<b>Antecedentes perinatales</b>			
Antecedents perinatales patológicos	149	14,4	
Asfixia perinatal	118	11,4	
Crisis febriles	26	2,5	
Ictericia neonatal	11	1,1	
<b>Lesiones sobre SNC</b>			
Lesión cerebral traumática	185	17,9	
Evento cerebro vascular	127	12,3	
Infección del SNC	41	4,0	
Parasitosis del SNC	40	3,9	
Total	367	35,5	
<b>Antecedentes familiares de epilepsia</b>			
Sí	65	6,30	
No	968	93,70	
<b>Tiempo desde diagnóstico de epilepsia</b>			
1 a 6 meses	4	0,4	
7 a 12 meses	16	1,5	
13 a 60 meses	157	15,2	262,23
61 a 120 meses	171	16,6	
121 a 240 meses	180	17,4	
> 240 meses	471	45,6	
Desconocido	34	3,3	
<b>Tipo de crisis convulsiva</b>			
Focales	399	38,6	
Generalizadas	634	61,4	
<b>Tipo de crisis generalizada</b>			
Tónico clónica	605	95,4	
Mioclónica	12	1,9	
Ausencia	8	1,3	
Atónicas	4	0,6	
Tónica	1	0,2	
Astática	4	0,6	

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.3. Tratamiento de la epilepsia

En este estudio se demostró que el 57,2 % (n= 591) se encuentra en tratamiento con monoterapia, el 40 % (n= 413) con politerapia y solo un 2,8 % (n= 29) no recibían tratamiento (este último grupo estaba conformado por pacientes que habían presentado crisis convulsivas sintomáticas agudas, pero que se mantenían en seguimiento por el servicio de neurología) (gráfico 1).

**Gráfico 1. Tratamiento de la epilepsia.**



**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.3.1 Tratamiento de la epilepsia con monoterapia

En cuanto al tratamiento con monoterapia encontramos que la mayoría de los pacientes, es decir, el 58 % (n = 343) estaba con carbamazepina, seguido del valproato con un 17,9 % (n = 106). El menor porcentaje de pacientes se encontró en tratamiento con clobazam y clonazepam, ambos con un 0,3 % (n = 2)

**Tabla 9. Tratamiento de la epilepsia con monoterapia.**

Monoterapia	Porcentaje	Frecuencia (n)
Carbamazepina	58,0	343
Valproato	17,9	106
Fenitoína	9,6	57
Lamotrigina	7,4	44
Levetiracetam	6,3	37
Clobazam	0,3	2
Clonazepam	0,3	2
Total	100	591

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.3.2 Tratamiento de la epilepsia con politerapia

En nuestro estudio se encontró 51 asociaciones de fármacos anticonvulsivantes (tablas 11, 12, 13), de estas combinaciones el 78,2 % (n = 323) fueron combinación de 2 fármacos, el 20,6 % (n = 85) combinación de 3 fármacos y solo el 1,2 % (n = 5) se encontraron con 4 fármacos combinados (tabla 10).

De los pacientes con biterapia, las más frecuentes fueron Carbamazepina + Valproato 25,7 % (n = 83), Valproato + Lamotrigina con el 21,7 % (n = 70), Carbamazepina + Levetiracetam el 10,2 % (n = 33) (tabla 11). Las triple terapias más utilizadas fueron

Carbamazepina + Valproato + Lamotrigina y Valproato + Lamotrigina + Clonazepam ambas con un 16,5 % (n = 14) (tabla 12). Finalmente, de los pocos pacientes que se encontraban con tetra terapia la más utilizada fue la combinación de Carbamazepina + Levetiracetam + Clobazam + Lamotrigina con el 40 % (n = 2) (tabla 13).

**Tabla 10. Tratamiento de la epilepsia con politerapia.**

<b>Combinación de Fármacos</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
Combinación de 2 fármacos anticonvulsivantes	323	78,2 %
Combinación de 3 fármacos anticonvulsivantes	85	20,6 %
Combinación de 4 fármacos anticonvulsivantes	5	1,2%
<b>Total</b>	<b>413</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

**Tabla 11. Tratamiento de la epilepsia con politerapia de 2 fármacos.**

<b>Combinación de Fármacos</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
Carbamazepina + Valproato	83	25,7
Carbamazepina + Levetiracetam	33	10,2
Carbamazepina + Lamotrigina	22	6,8
Carbamazepina + Fenitoína	6	1,9
Carbamazepina + Clobazam	23	7,1
Carbamazepina + Clonazepam	20	6,2
Valproato + lamotrigina	70	21,7
Valproato + levetiracetam	13	4,0
Valproato + Clonazepam	2	0,6
Valproato + Fenitoína	6	1,9
Valproato + Topiramato	1	0,3
Valproato + Clobazam	1	0,3
Levetiracetam + Clonazepam	3	0,9
Levetiracetam + Lamotrigina	6	1,9
Levetiracetam + Fenitoína	1	0,3
Levetiracetam + Topiramato	2	0,6
Levetiracetam + Lacosamida	2	0,6
Fenitoína + Clobazam	2	0,6
Fenitoína + Clonazepam	5	1,6
Fenitoína + Lamotrigina	3	0,9
Lamotrigina + Clonazepam	6	1,9
Lamotrigina + Clobazam	5	1,6
Lamotrigina + Topiramato	2	0,6

Lamotrigina + Fenobarbital	1	0,3
Topiramato + Clobazam	3	0,9
Clonazepam + Lacosamida	1	0,3
Clobazam + Clonazepam	1	0,3
Total	323	100,0

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

**Tabla 12. Tratamiento de la epilepsia con politerapia de 3 fármacos.**

Combinación de Fármacos	Frecuencia (n)	Porcentaje
Carbamazepina + Valproato + Lamotrigina	14	16,5
Carbamazepina + Valproato + Levetiracetam	4	4,7
Carbamazepina + Valproato + Clobazam	4	4,7
Carbamazepina + Valproato + Clonazepam	6	7,0
Carbamazepina + Clobazam + Topiramato	1	1,2
Carbamazepina + Clonazepam + Levetiracetam	5	5,9
Carbamazepina + Clobazam + Lamotrigina	5	5,9
Carbamazepina + Clonazepam + Lamotrigina	4	4,7
Valproato + Lamotrigina + Clonazepam	14	16,5
Valproato + Levetiracetam + Lamotrigina	7	8,1
Valproato + Fenitoína + Clobazam	1	1,2
Valproato + Clobazam + Lamotrigina	3	3,5
Valproato + Topiramato + Clonazepam	3	3,5
Valproato + Clobazam + Topiramato	1	1,2
Valproato + Levetiracetam + Clonazepam	1	1,2
Levetiracetam + Topiramato+ Clobazam	1	1,2
Levetiracetam + Lamotrigina + Clonazepam	4	4,7
Levetiracetam + Clobazam + Lamotrigina	5	5,9
Levetiracetam + Clobazam + Clonazepam	1	1,2
Fenitoína + Clobazam + Lamotrigina	1	1,2
Total	85	100,0

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

**Tabla 13. Tratamiento de la epilepsia con politerapia de 4 fármacos.**

Combinación de Fármacos	Frecuencia (n)	Porcentaje
Carbamazepina + Fenitoína + Clonazepam + Lamotrigina	1	20
Carbamazepina + Levetiracetam + Clonazepam + Lamotrigina	1	20
Carbamazepina + Levetiracetam + Clobazam + Lamotrigina	2	40
Carbamazepina + Valproato + Clonazepam + Lamotrigina	1	20

Total	5	100,0
-------	---	-------

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.4. Tiempo libre de convulsiones en los pacientes con epilepsia

En nuestros pacientes el mayor porcentaje de tiempo libre sin convulsiones fue en los pacientes con el rango de más de 12 meses con el 30,7 % (n = 317), seguido del rango de 1 a 6 meses con el 27,3 % (n = 282), la media fue de 14,88 meses (tabla 14).

**Tabla 14. Tiempo libre de convulsiones en los pacientes con epilepsia**

Tiempo en rangos (meses)	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido	Media
< 1 mes	239	23,1	23,4	
1 a 6 meses	282	27,3	27,6	
7 a 12 meses	183	17,7	17,9	14,88 (DE
> 12 meses	317	30,7	31,0	22,810)
Total	1021	98,8	100,0	
Perdidos del Sistema	12	1,2		
Total	1033	100,0		

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.5. Adherencia farmacológica en los pacientes con epilepsia

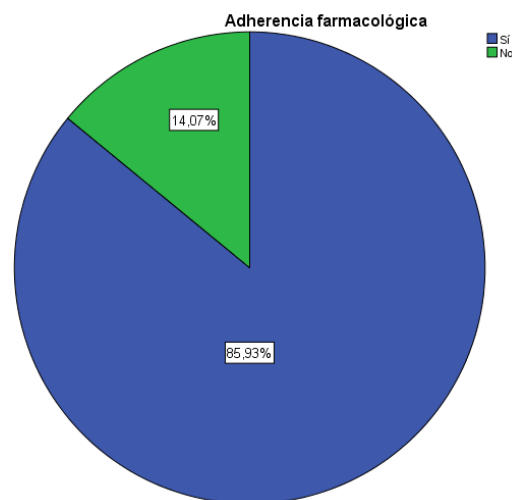
En este estudio se observó que el 85,93 % (n = 873) presentaron buen apego farmacológico, sin embargo, el 14,07 % (n = 143) no cumplieron con las indicaciones médicas.

Gráfico 2.

#### 4.1.1.6. Control de las crisis convulsivas

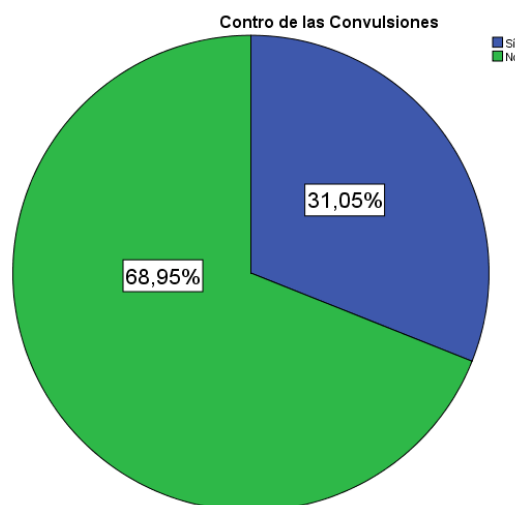
Del total de los 1033 pacientes estudiados, en 12 pacientes no se encontraron datos sobre el control de las crisis convulsivas. De los 1021 casos restantes, se evidenció que solo el 31 % (n = 317) tuvieron un buen control de las crisis convulsivas. Gráfico 3

**Gráfico 2. Adherencia farmacológica en los pacientes con epilepsia.**



**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

**Gráfico 3. Control de las crisis convulsivas.**



**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.1.7. Tiempo de tratamiento farmacológico

En la corte estudiada un 31,9 % (n = 319) de los pacientes llevaban de 25 a 60 meses de tratamiento, seguidos de los que tenían entre 7 a 12 meses de tratamiento con el 20,3 % (n = 203). Los menores porcentajes de tiempo de tratamiento se observaron en los extremos de los rangos analizados, es decir, en los que tenían menos de 1 mes y más de 120 meses de tratamiento con un 4,5 % (n = 45) y 2,4 % (n = 24) respectivamente. La media de tiempo de tratamiento fue de 32,7 meses (tabla 15).

**Tabla 15. Tiempo de tratamiento farmacológico.**

Tiempo en rangos (meses)	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido	Media
< 1 mes	45	4,4	4,5	
1 a 6 meses	132	12,8	13,2	
7 a 12 meses	203	19,7	20,3	
13 a 24 meses	191	18,5	19,1	32,73 (DE
25 a 60 meses	319	30,9	31,9	36,819)
61 a 120 meses	86	8,3	8,6	
≥ 121 meses	24	2,3	2,4	
Total	1000	96,8	100,0	
Perdidos del Sistema	33	3,2		
Total	1033	100,0		

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo  
**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2. Análisis bivariado

El cruce de las variables se realizó mediante tablas cruzadas, para todas ellas se aplicó la prueba de hipótesis Chi-cuadrado, ello debido a que la mayor parte de variables de estudio son categóricas, por tanto, se obtuvo el valor  $p$  para la verificación y el análisis. Además, para valorar la intensidad de la asociación de las variables se utilizó la medida de asociación simetría  $V$  de Cramer.

##### 4.1.2.1. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de tratamiento

Se encontró que el 40,8 % de los pacientes en tratamiento con monoterapia tenían un buen control de las crisis convulsivas con una relación estadísticamente significativa e intensidad de asociación baja ( $p = 0,00$ ;  $V$  de Cramer = 0,24). En relación al tratamiento con politerapia, se observó que solo el 16,8 % tenían un buen control de las crisis, con una relación estadísticamente significativa e intensidad de asociación baja ( $p = 0,00$ ;  $V$  de Cramer = 0,253) (tabla 16).

**Tabla 16. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de tratamiento.**

		Control de las		Total	$P$	V de Cramer
		Convulsiones				
		Sí	No			
Tratamiento con monoterapia	Nº casos	239	347	586	0,000	0,244
	Porcentaje	40,8	59,2	100		
Tratamiento con politerapia	Nº casos	69	342	411	0,000	0,253
	Porcentaje	16,8	83,2	100		
Sin tratamiento	Nº casos	9	15	24	0,478	
	Porcentaje	37,5	62,5	100		

$p$ : Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

4.1.2.2. *Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con monoterapia específica*

Encontramos un control de las crisis con el tratamiento con monoterapia con carbamazepina de un 38,7 % (n = 132) y de valproato con un 51 % (n = 53), ambos con una relación estadísticamente significativa y una intensidad de asociación baja ( $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,117 para carbamazepina y  $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,145 para valproato). Para los otros fármacos el control fue de 40,5 % (n = 15) para levetiracetam, de 38,6 % (n = 22) para fenitoína y de 37,2 % (n = 16) para lamotrigina, sin embargo, todos ellos sin una relación estadísticamente significativa (tabla 17).

**Tabla 17. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con monoterapia específica.**

Tipo de monoterapia		Control de las Convulsiones		Total	p	V de Cramer
		Sí	No			
Carbamazepina	Nº casos	132	209	341	0,000	0,117
	Porcentaje	38,7	61,3	100		
Valproato	Nº casos	53	51	104	0,000	0,145
	Porcentaje	51,0	49,0	100		
Fenitoína	Nº casos	22	35	57	0,205	
	Porcentaje	38,6	61,4	100		
Lamotrigina	Nº casos	16	27	42	0,372	
	Porcentaje	37,2	62,8	100		
Levetiracetam	Nº casos	15	22	37	0,204	
	Porcentaje	40,5	59,5	100		

p: Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2.3. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con politerapia

En el análisis de los fármacos utilizados en politerapia y su relación con el control de las crisis se pudo observar que no existió una relación estadísticamente significativa con ninguna de las combinaciones más utilizadas. Todas las combinaciones tuvieron bajos porcentajes de control, siendo el porcentaje más alto de 26,1 % para Carbamazepina + clobazam. Los porcentajes más bajos de control de las crisis se obtuvo con las combinaciones de carbamazepina + lamotrigina (9,1 %), Carbamazepina + clonazepam (10 %) y Carbamazepina + valproato (13,4 %) (tabla 18).

**Tabla 18. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tratamiento con politerapia**

Tipo de politerapia		Control de las		Total	p
		Convulsiones			
		Sí	No		
Carbamazepina + valproato	Nº casos	11	71	82	0,378
	Porcentaje	13,4	86,6	100	
Valproato + lamotrigina	Nº casos	17	52	69	0,052
	Porcentaje	24,6	75,4	100	
Carbamazepina + levetiracetam	Nº casos	7	26	33	0,487
	Porcentaje	21,2	78,8	100	
Carbamazepina + clobazam	Nº casos	6	17	23	0,224
	Porcentaje	26,1	73,9	100	
Carbamazepina + lamotrigina	Nº casos	2	20	22	0,317
	Porcentaje	9,1	90,9	100	
Carbamazepina + clonazepam	Nº casos	2	18	20	0,401
	Porcentaje	10	90	100	
Carbamazepina + valproato + lamotrigina	Nº casos	2	12	14	0,793
	Porcentaje	14,3	85,7	100	
Valproato + lamotrigina + clonazepam	Nº casos	3	11	14	0,627
	Porcentaje	21,4	78,6	100	

p: Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2.4. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de crisis

Se encontró que le 29,6 % de los casos de crisis focales y el 31 % de los casos de crisis generalizadas tenían un adecuado control de las convulsiones, sin embargo, no se observó una relación estadísticamente significativa ( $p = 0.433$  y  $p = 0.459$  respectivamente). Tabla 19.

**Tabla 19. Relación entre el control las crisis convulsivas y el tipo de crisis.**

		Control de las Convulsiones		Total	P
		Sí	No		
Crisis focales	Nº casos	117	278	395	0,433
	Porcentaje	29,6	70,4	100	
Crisis generalizadas	Nº casos	200	426	626	0,459
	Porcentaje	31,0	69,0	100	

*p: Chi Cuadrado de Pearson*

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2.5. Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con monoterapia y politerapia.

En nuestro estudio evidenciamos que el 40,7 % de los pacientes que se encontraban en tratamiento con monoterapia tenían crisis focales controladas con una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ) y solo el 14,1 % de los casos con tratamiento con politerapia se encontraban con crisis focales controladas ( $p = 0,000$ ) (tabla 20).

**Tabla 20. Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con monoterapia y politerapia**

	Crisis focales		Total	p	V de Cramer
	controladas				
	Sí	No			

<b>Monoterapia</b>	N° casos	87	127	214		
	Porcentaje	40,7	59,3	100	0,000	0,267
<b>Politerapia</b>	N° casos	23	140	163	0,000	0,284
	Porcentaje	14,1	85,9	100		

*p*: Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2.5.1. Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con monoterapia específica

Al analizar los fármacos anticonvulsivantes en monoterapia se encontró que el mayor porcentaje de control de las crisis focales fue con levetiracetam en un 63,6 % (n = 7) con una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,012$ ; V de Cramer = 0,127), con carbamazepina se encontró el 41,8 % (n = 51) de control de las crisis focales con una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,181). Por el contrario, a pesar que, con valproato y fenitoína se observó un control de 43,2 % (n = 16) y 37 % (n = 10) estas no tuvieron una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,054$  y  $p = 0,375$  respectivamente) (tabla 21).

#### 4.1.2.5.2 Relación entre el control de las crisis focales y el tratamiento con politerapia específica

Se encontró un control de las crisis convulsivas focales menor al 25 % con casi todas las politerapias más utilizadas en nuestro estudio (tabla 24), a excepción de la combinación de Carbamazepina + valproato + lamotrigina con un porcentaje de control del 50 %, sin embargo, por el reducido número de casos que utilizaban esta combinación no fue valor con representación estadística (n = 2). Ninguna de las combinaciones tuvo una relación estadísticamente significativa (tabla 22).

**Tabla 21. Relación entre el control las crisis focales y el tratamiento con monoterapia específica.**

Tipo de monoterapia		Control de crisis		Total	p	V de Cramer
		focales				
		Sí	No			
Carbamazepina	N° casos	51	71	122	0,000	0,181
	Porcentaje	41,8	58,2	100		
Valproato	N° casos	16	21	37	0,054	
	Porcentaje	43,2	56,8	100		
Fenitofna	N° casos	10	17	27	0,375	
	Porcentaje	37,0	63,0	100		
Lamotrigina	N° casos	3	12	15	0,410	
	Porcentaje	20,0	80,0	100		
Levetiracetam	N° casos	7	4	11	0,012	0,127
	Porcentaje	63,6	36,4	100		

p: Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Elaborado por: Castillo M/Romo F. (2022)

**Tabla 22. Relación entre el control las crisis focales y el tratamiento con politerapia específica.**

Tipo de politerapia		Control de las crisis		Total	p
		focales			
		Sí	No		
Carbamazepina + valproato	N° casos	3	27	30	0,526
	Porcentaje	10,0	90,0	100	
Valproato + lamotrigina	N° casos	6	20	26	0,123
	Porcentaje	23,1	76,9	100	
Carbamazepina + levetiracetam	N° casos	3	11	14	0,370
	Porcentaje	21,4	78,6	100	
Carbamazepina + clobazam	N° casos	1	7	8	0,927
	Porcentaje	12,5	87,5	100	
Carbamazepina + lamotrigina	N° casos	1	13	14	0,462
	Porcentaje	7,1	92,9	100	
Carbamazepina + clonazepam	N° casos	2	7	9	0,436
	Porcentaje	22,2	77,8	100	
Carbamazepina + valproato + lamotrigina	N° casos	2	2	4	

	Porcentaje	50,0	50,0	100	0,089
Valproato + lamotrigina + clonazepam	Nº casos	1	4	5	
	Porcentaje	20,0	80,0	100	0,639

*p*: Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

#### 4.1.2.6. Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia y politerapia.

En la corte estudiada observamos que el 40,1 % (n = 149) de los pacientes en tratamiento monoterapia tenían crisis generalizadas controladas ( $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,226) y un 18,2 % (n = 45) de los pacientes con politerapia tenían crisis generalizadas controladas ( $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,228), ambas con una relación estadísticamente significativa y una intensidad de asociación de las variables baja (tabla 23).

**Tabla 23. Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia y politerapia.**

		Crisis generalizadas		Total	<i>p</i>	V de Cramer
		controladas				
		Sí	No			
Monoterapia	Nº casos	149	223	372		
	Porcentaje	40,1	59,9	100	0,000	0,226
Politerapia	Nº casos	45	202	247	0,000	0,228
	Porcentaje	18,2	81,8	100		

*p*: Chi Cuadrado de Pearson

**Fuente:** Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**Elaborado por:** Castillo M/Romo F. (2022)

4.1.2.6.1. *Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia específica*

En cuanto al control de las crisis generalizadas con monoterapia específica se observó un control con Valproato en un 53,7 % (n = 36) y Carbamazepina en un 37,0 % (n = 81), ambos con una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ; V de Cramer = 0,167 y  $p = 0,026$ ; V de Cramer = 0,089, respectivamente). Por el contrario, no se encontró una relación estadísticamente significativa para el control de las crisis generalizadas con fenitoína (40 %), lamotrigina (39,3 %) y levetiracetam (30,8 %) (tabla 24).

**Tabla 24. Relación entre el control las crisis generalizadas y el tratamiento con monoterapia específica.**

Tipo de monoterapia		Control de crisis generalizadas		Total	p	V de Cramer
		Sí	No			
		Carbamazepina	Nº casos			
	Porcentaje	37,0	63,0	100		
Valproato	Nº casos	36	31	67	0,000	0,167
	Porcentaje	53,7	46,3	100		
Fenitoína	Nº casos	12	18	30	0,296	
	Porcentaje	40,0	60,0	100		
Lamotrigina	Nº casos	11	17	28	0,356	
	Porcentaje	39,3	60,7	100		
Levetiracetam	Nº casos	8	18	26	0,946	
	Porcentaje	30,8	69,2	100		

p: Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Elaborado por: Castillo M/Romo F. (2022)

4.1.2.6.2. *Relación entre el control de las crisis generalizadas y el tratamiento con politerapia específica*

Se encontró que el control de las crisis generalizadas con el tratamiento combinado de Carbamazepina + Clobazam fue de 33,3 % (n = 5), de Valproato + Lamotrigina fue de 25,6 % (n = 11) y de Carbamazepina + Levetiracetam de 21,1 % (n = 4), ninguno con una relación estadísticamente significativa. Las combinaciones que tuvieron menor control de las crisis convulsivas generalizadas fueron Carbamazepina + Clonazepam y la combinación de Carbamazepina + Valproato + Lamotrigina, ambas con 0 % de control, sin embargo, no tuvieron una relación estadísticamente significativa (tabla 25).

**Tabla 25. Relación entre el control las crisis generalizadas y el tratamiento con politerapia específica.**

Tipo de politerapia		Control de las crisis generalizadas		Total	p
		Sí	No		
Carbamazepina + valproato	Nº casos	8	44	52	
	Porcentaje	15,4	84,6	100	0,548
Valproato + lamotrigina	Nº casos	11	32	43	
	Porcentaje	25,6	74,4	100	0,172
Carbamazepina + levetiracetam	Nº casos	4	15	19	
	Porcentaje	21,1	78,9	100	0,773
Carbamazepina + clobazam	Nº casos	5	10	15	
	Porcentaje	33,3	66,7	100	0,130
Carbamazepina + lamotrigina	Nº casos	1	7	8	
	Porcentaje	12,5	87,5	100	0,653
Carbamazepina + clonazepam	Nº casos	0	11	11	
	Porcentaje	0,0	100,0	100	0,105
Carbamazepina + valproato + lamotrigina	Nº casos	0	10	10	
	Porcentaje	0,0	100,0	100	0,123
Valproato + lamotrigina + clonazepam	Nº casos	2	7	9	
	Porcentaje	22,2	77,8	100	0,775

p: Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Historias clínicas electrónicas del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Elaborado por: Castillo M/Romo F. (2022)

## CAPITULO V

### 5.1. DISCUSIÓN

La epilepsia afecta a alrededor de 50 millones de personas, lo que la convierte en una enfermedad neurológica común a nivel mundial (2). En este estudio las características demográficas de las personas con epilepsia mostraron un predominio en las mujeres con un 56,1 %, dato que difiere de los estudios realizados a nivel internacional del año 2017, donde Banerjee et al, en un metaanálisis sobre epidemiología descriptiva de la epilepsia indica un predominio en hombres (58); siendo este mayor en la India, debido a que las mujeres son infradiagnosticadas, ya que, son socialmente marginadas (6).

La edad encontrada con mayor frecuencia fue entre los 36 a 50 años, lo que no concuerda con una revisión sobre “La epidemiología descriptiva de la epilepsia” donde se reporta mayor prevalencia en los extremos de la vida (6); esta diferencia se podría explicar debido a que HEE, es un centro de referencia para manejo de epilepsia de difícil control, y, además brinda atención médica a pacientes mayores de 18 años.

El deterioro cognitivo observado en las personas con diagnóstico de epilepsia se debe a diferentes etiologías como encefalopatía o lesión cerebral subyacente, la mayoría de personas con epilepsia tiene un nivel intelectual normal, mientras no sea interrumpido con una crisis, como se encontró en el estudio prospectivo de “Inteligencia en Epilepsia” (25); esto se corrobora con nuestros resultados, ya que solo el 17,6 % tuvieron antecedente de retraso.

Dentro de los antecedente sobre el SNC, el traumatismo craneo encefálico representó el 17,9 %; lo que concuerda con estudios de epidemiología donde se encontró que la epilepsia

postraumática representó entre el 10 al 20 % de los pacientes atendidos en centros especializados en epilepsia reportados por Agrawal; sin embargo, en un estudio poblacional de Rochester, Minnesota, EE. UU., se identificó en el 6 % de la población (59).

Los antecedentes familiares de epilepsia encontrados fueron del 6,3 %, lo que concuerda con lo notificado en epilepsia familiar valores entre 5 al 10 % (60). En cuanto a las comorbilidades, la prevalencia de estas es de 2 a 8 veces mayor que en la población general y aproximadamente la mitad de los pacientes con epilepsia tienen alguna comorbilidad (10), en este estudio se encontró que el 35.7 % de los pacientes tenían alguna comorbilidad, esta disminución podría estar en relación con patologías que no son reportadas en la historia clínica, ya que los pacientes con un nivel socio económico más bajo, no indican sus antecedentes de forma correcta.

En una Revisión sistemática de la literatura sobre comorbilidades psiquiátricas en adultos con epilepsia del año 2021 según Elaine Lu y col., las más frecuentes fueron el trastorno depresivo mayor y los trastornos de ansiedad, con tasas de prevalencia de 24,2 % y 25,6 %, respectivamente; sin embargo, en este estudio no se encontró valores similares, ya que depresión representó 3,2 % y ansiedad un 2 % posiblemente a que estas patologías psiquiátricas son infradiagnosticadas (61).

En cuanto a las comorbilidades orgánicas la más frecuente fue la presencia de tumores del sistema nervioso central con un 7,7 %, dato que se relaciona con lo reportado en la literatura por Campos, que en pacientes con epilepsia el 6 % se relaciona con una lesión tumoral en el sistema nervioso central (62).

En el presente estudio se evidenció que solo el 31 % de los pacientes (n = 317) tuvieron un buen control de crisis, dato mucho menor que el reportado por la OMS, donde manifiestan que hasta el 70 % logran un control de las crisis si se diagnostican y tratan adecuadamente (2), esto podría estar en relación a nuestro sistema de salud en la que la mayoría de los pacientes con epilepsia del Hospital Eugenio Espejo tiene acceso limitado e irregular solo a medicamentos anticonvulsivantes genéricos y de primera generación lo que podría influir en la eficacia y control.

Crawford et al., en su estudio sobre la seguridad en la prescripción de medicamentos genéricos en la epilepsia reportó, que un 10,8 % de los pacientes a que habían recibido un cambio en el tratamiento a medicamentos genéricos, tenían problemas por la sustitución, y que la seguridad del uso de medicamentos genéricos en pacientes con epilepsia no es concluyente (63).

El control de las crisis convulsivas con monoterapia suele superar el 50 %, como lo describe Kang et al, donde reporta un control en el 50 % de los pacientes (10), además Chen et al, reportan un porcentaje aún mucho mayor del 89,9 % (64); sin embargo, en este estudio se encontró que solo el 40,8 % (n = 239) de los pacientes con monoterapia presentaron un buen control de las crisis.

En cuanto a la politerapia, solo el 16,8 % (n = 69) tuvo un adecuado control, dato que no se correlaciona con lo reportado por Kang et al, donde manifiestan que la politerapia se asocia hasta el 30 % de control cuando se aplica de manera racional (10). Este menor control con politerapia puede estar en relación a que muchos de nuestros pacientes son refractarios y se necesitaría fortalecer el programa público de cirugía de epilepsia a la cual deberían acceder

este tipo de paciente. Se ha descrito que en los paciente con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico, la cirugía permite alcanzar libertad de crisis en aproximadamente el 65 % de los pacientes operados en seguimiento a 5 años (65)

Se encontró que la mayoría de pacientes con monoterapia se estaban en tratamiento con carbamazepina (58 %), con un control de las crisis de un 38,7 % (n = 132). Para las crisis focales el control con carbamazepina fue de 41,8 % (n = 51) y para las generalizadas de 37 % (n = 81). Estos resultados son comparables con lo reportado por Nevitt et al, donde indican que el fármaco de elección en monoterapia para crisis focales es la carbamazepina; sin embargo, en crisis generalizadas se recomienda el valproato (15), por lo que creemos que el bajo control de las crisis generalizadas con carbamazepina se debe, al uso inadecuado de este fármaco para las crisis generalizadas, ya que nuestro mismo estudio el 53,7 % de los pacientes con crisis generalizadas en tratamiento con Valproato estaban controlados ( $p = 0,000$ ).

En los pacientes con politerapia de nuestro estudio, la combinación más utilizada fue la de Carbamazepina + Valproato en un 25,7 % (n = 83) con un porcentaje de control del 13,4 % (n = 11), este bajo porcentaje de control puede estar en relación a que la asociación de Valproato más algunos bloqueadores de los canales de sodio, especialmente Carbamazepina, pueden incrementar la toxicidad por carboxamidas, aumentando el riesgo de efectos adversos y disminuyendo la efectividad (12).

Finalmente, la segunda combinación más frecuente fue la de Valproato + lamotrigina en un 21,7 % (n = 70), con un control de las crisis del 24,6 % (n = 17), siendo mucho más efectiva que la de Carbamazepina + Valproato. Esto concuerda con lo reportado por Kanner et

al., quienes recomiendan la combinación de valproato más lamotrigina, ya que esta asociación es sinérgica y se asocia a un mejor control a largo plazo de las crisis convulsivas (40).

## CAPÍTULO VI

### 6.1. CONCLUSIONES

Aproximadamente un tercio de la población tuvo comorbilidades (35,7 %), de estas, la de mayor prevalencia fue los tumores del sistema nervioso central (7,7 %).

Las crisis convulsivas generalizadas se presentaron con más frecuencia que las focales (61,4 % versus 38,6 % respectivamente); siendo las crisis tónicas clónicas generalizadas las prevalentes en este estudio (95,4 %).

Solo un 31,05 % (n = 317) de los pacientes tuvieron un buen control de las crisis convulsivas, de estos un 77,6 % se encontraban con monoterapia y un 22,4 % con politerapia.

La monoterapia más utilizada fue la carbamazepina (58 %), sin embargo, solo un 38,7 % tenían un buen control de las crisis.

No se recomienda la asociación de Carbamazepina + Valproato debido al riesgo de toxicidad por carboxamidas, mayores efectos adversos y al bajo porcentaje de control de las crisis (13,4 %).

El control de crisis podría mejorar al favorecer el acceso a fármacos anticonvulsivantes de segunda o tercera generación, ya que, la mayoría de los pacientes solo acceden a fármacos anticonvulsivantes genéricos y de primera generación.

Las politerapias en el HEE no funcionan, por tanto, esos pacientes deberían entrar a un programa público de cirugía de epilepsia.

El porcentaje de comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con epilepsia del HEE es bajo, posiblemente debido a que estas patologías están sub diagnosticadas.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

La politerapia racional debe ser la base para el inicio de un tratamiento anticonvulsivante, ya que, muchas asociaciones pueden incrementar o potenciar los efectos adversos de algunos fármacos antiepilépticos sin mejorar la eficacia, lo cual interfiere con la adherencia y el control de las crisis epilépticas.

Se recomienda la realización de estudios de farmacovigilancia en los pacientes con epilepsia del Hospital Eugenio Espejo para confirmar si la baja respuesta al tratamiento de estos pacientes se debe al uso de fármacos genéricos y al poco acceso de medicamentos de segunda generación o tercera generación.

Al menos 30% de los pacientes del HEE deben ser referidos a un programa público de cirugía de epilepsia.

Se debe fortalecer el programa público de cirugía de epilepsia, el cual funciona actualmente con recursos y capacidad resolutive limitada.

Se deben realizar estudios transversales que busquen la prevalencia de real de enfermedades psiquiátricas en los pacientes con epilepsia del HEE.

### **6.3. LIMITACIONES**

Dificultad en la recolección de datos debido a que la información se encuentra organizada de acuerdo a codificación CIE-10 y muchos de estos códigos se encontraban digitados de manera errónea. Posiblemente la muestra hubiera sido mayor de no existir estos errores.

Un porcentaje de pacientes no tenían datos complementos sobre tiempo de diagnóstico, tiempo de uso farmacológico o fecha de última crisis. Lo que limitó que no se trabaje con la totalidad de la población.

El tipo de estudio fue otra limitación, ya que se trató de un estudio observacional retrospectivo

## CAPÍTULO VII

### 7.1. REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. García I, Fernández C, Behzadi N, Serratosa J, Gil A, Toledo M. Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020;32(2):353–62.
3. Carpio A, Placencia M, Román M, Aguirre R, Lisanti N PJ. Perfil de la Epilepsia en el Ecuador. *Rev Ecuat Neurol*. 2001;10(1):1–8.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
5. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):6–16.
6. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Dykeman J, Pringsheim T, et al. Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303.
7. Fisher RS, 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*. 2017;58(4):522–30.

8. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. Definición de ILAE de los síndromes de epilepsia generalizada idiopática : Declaración de posición del Grupo de Trabajo de ILAE sobre Nosología y Definiciones Palabras Clave : Crisis de ausencia , crisis de ausencia de la infancia , crisis tónico-clónico .
9. López-González R. Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo. *Rev Cúpula*. 2016;30(2):44–53.
10. Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Epilepsy*. 2019;4(4).
11. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. Vol. 35, *CNS Drugs*. 2021. p. 935–63.
12. SEN. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN2019. Lopez F, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J, editors. Madrid; 2019. 219 p.
13. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;85(17):1525.
14. Leone MA, Vallalta R, Solari A, Beghi E. Treatment of first tonic - Clonic seizure does not affect mortality: Long-term follow-up of a randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(8):924–7.
15. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6).
16. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, LLerena A, López-López M. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurologia [Internet]*. 2018;33(3):165–76.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>

17. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009;72(14):1223–9.
18. Zavala-Tecuapetla C, Cuellar-Herrera M, Luna-Munguia H. Insights into potential targets for therapeutic intervention in epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):1–57.
19. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50(SUPPL. 8):63–8.
20. Rodríguez Leyva I. Farmacoterapia racional en epilepsia. *Rev Mex Neurocienc*. 2011;12(2):87–94.
21. Armijo Simón JA, Herranz Fernández JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. Vol. 45, *Revista de Neurología*. 2007. p. 163.
22. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies. *Epilepsy Res*. 2006;69(3):183–272.
23. Jonker DM, Voskuyl RA, Danhof M. Synergistic combinations of anticonvulsant agents: What is the evidence from animal experiments? *Epilepsia*. 2007;48(3):412–34.
24. Majkowski J, Bourgeois B, Mattson R, Patsalos P. Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions. *Arch Dis Child*. 2006;91(3):281–281.
25. Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):227–34.
26. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Kewser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed. *Epilepsia*. 2000;41(11):1364–74.
27. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: Are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit*. 2002;24(1):74–80.
28. Chaves J, Sander JW, Sander L. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(SUPPL. 9):133–9.

29. Greenwood R. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Child Adolesc.* 2012;41:175–92.
30. Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, Van Lier HJJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: A multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia.* 2001;42(11):1387–94.
31. Troupin AS. Dose-related adverse effects of anticonvulsants. *Drug Saf.* 1996;14(5):299–328.
32. Beghi E, Di Mascio R, Tognoni G. Drug treatment of epilepsy. *Bmj.* 1999;318(7176):106.
33. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: New methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia.* 2000;41(SUPPL. 8):16–29.
34. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: A review. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):571–81.
35. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006;367(9509):499–524.
36. Pennell PB. Using Current Evidence in Selecting Antiepileptic Drugs for Use During Pregnancy. *Curr Rev Clin Sci.* 2005;5(2):45–51.
37. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Br Med J.* 2006;333(7569):615–6.
38. Rowan AJ, Meijer JWA, Beer Pawlikowski N, Van Der Geest P, Meinardi H. Valproate-Ethosuximide Combination Therapy for Refractory Absence Seizures. *Arch Neurol.* 1983;40(13):797–802.
39. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet.* 1993;341(8842):445.
40. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: A study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology.* 2000;55(4):588–91.

41. Armijo J, Artega R, Valdizan E, Herranz J. Coadministration of Vigabatrin and Valproate in Children with Refractory Epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:459–69.
42. Targas E, Contreras G, Ríos L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. 2014. 294 p.
43. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):246–55.
44. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58(9):1348–53.
45. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res.* 1996;25(3):257–62.
46. Warner T, Patsalos PN, Prevett M, Elyas AA, Duncan JS. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11 -epoxide. *Epilepsy Res.* 1992;11(2):147–50.
47. Zaatreh M, Tennison M, D’Cruz O, Beach RL. Anticonvulsants-induced chorea: A role for pharmacodynamic drug interaction? *Seizure.* 2001;10(8):596–9.
48. Sánchez R, García D, Durán Q, Ramírez O. Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. *Semergen.* 2005;31(9):421–32.
49. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, Dormann SMG, Haefeli WE. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):262–7.
50. Mcnamara JO. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e. McGRAW-HILL. Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana R

- núm. 736, editor. C.P. 01376, México, D.F.; 2012. capítulo 21.
51. I. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):254–67.
  52. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología.* 2015;30(7):439–46.
  53. Sánchez-álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig J, Sancho-Rieger J. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: Recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurologia.* 2012;27(9):575–84.
  54. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurologia.* 2016;31(2):121–9.
  55. Bell GS, Neligan A, Sander JW. La epilepsia, un problema de salud a escala mundial. *Epilepsia.* 2014;55(7):958–62.
  56. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet.* 2020;395(10225):735–48.
  57. Mora L, Hardaman C, Martinez O, Silva FA, De Lourdes M. Epilepsia farmacorresistente. Estudio observacional retrospectivo. 2019;1(3):124–9.
  58. Poonam Nina Banerjee, David Filippi and WAH. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review Poonam. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2011;159(8):714–20.
  59. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Chen YW, Smith KE, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure.* 2015;33:13–23.
  60. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393(10172):689–701.

61. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):176–86.
62. Campos MG. Tumores Cerebrales Asociados a Epilepsia. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2017;28(3):420–8.
63. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996;5(1):1–5.
64. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279–86.
65. Ruiz-García M, Alonso-Vanegas MA, Pérez-Reyes SP, Quiñones-Canales G, Rodríguez-Leyva I, Martínez-Rodríguez HR, et al. Guía clínica. Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria. 2019;20(2):62–8.