



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

TITULO

Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2017-2018.

AUTOR: Dr. PEDRO CUJI GOMEZ¹
Mail: jpedrocuji@yahoo.com

DIRECTOR: Dr. FRANCISCO ESPINEL GALARZA²

DIRECTOR METODOLOGICO: Dra. MARIA LUCILA CARASCO³

QUITO, 2019

1. MEDICO EGRESADO DEL POSGRADO DE PEDIATRA

2. MEDICO NEUROLOGO PEDIATRA DEL HCAM, DOCENTE DE PUCE

3. MEDICO PATOLOGA CLINICA, SALUBRISTA, DOCENTE DE PUCE

DEDICATORIA

A Dios por brindarme; salud, sabiduría y fortaleza con las cuales me ha permitido concluir este mi gran sueño.

A mi Madre, que con su esfuerzo y dedicación me supo enseñar el camino correcto por el cual debía transitar; por su apoyo incondicional.

A Mary mi esposa, mi compañera incondicional, que me brindo el primer impulso para iniciar la conquista de este logro, por toda su comprensión.

A Ismael Mateo mi hijo, el motor fundamental de mi vida, que me impulsa cada día a ser mejor y lograr nuevos objetivos.

José Pedro Cuji Gomez.

AGRADECIMIENTO

A la Pontificia Universidad Católica, por la oportunidad de formarme en mi carrera de especialización.

Al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, en donde tuve la oportunidad de adquirir conocimientos sólidos, y su vez crear grandes amigos.

A los tutores de la universidad, que supieron transmitir sus conocimientos y por su don de gentes; en especial al Dr. Alfredo Naranjo. Director del posgrado.

A los Dres. Francisco Espinel y María Lucila Carrasco, por el apoyo para realizar este trabajo de investigación.

José Pedro Cuji Gomez.

RESUMEN

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica, siendo la resistencia al tratamiento farmacológico un problema de salud, como consecuencia de las crisis, estos pacientes presentan una peor calidad de vida, por lo que su diagnóstico es fundamental para establecer posibles alternativas terapéuticas (Celorrio, 2018).

Objetivo es determinar los principales factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en pacientes atendidos en consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín, durante el periodo 2017-2018. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal. **La población** de estudio estuvo conformada por 89 pacientes que cumplieron criterios de la ILAE para diagnóstico de epilepsia refractaria, de un total de 745 pacientes con diagnóstico de epilepsia, atendidos en consulta externa del servicio de neurología pediátrica de Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; durante el periodo comprendido entre 2017-2018. **Recolección de Información:** La información se recolectó de las historias clínicas del sistema informático AS400, de 745 pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en consulta externa de neurología pediátrica, durante el periodo descrito. **Análisis de Variables:** Se calculó para las variables descriptivas: porcentajes. Para la asociación estadística se calculó el OR, con un intervalo de confianza del 95%. El costo calculado para esta investigación es de 395 dólares. El tiempo de duración fue de 6 meses. **Resultados:** No se determina asociación estadística entre antecedentes familiares y epilepsia refractaria; OR: 0.749 (IC 95%: 0.219-0.567). Existe asociación estadística entre la edad de inicio de las crisis en menores de un año de edad y epilepsia refractaria; OR: 3.803 (IC 95%: 2.383-6.070). Existe asociación estadística entre la presencia de etiología demostrable y epilepsia refractaria; OR: 22.601 (IC 95%: 12.047-42.402). Las lesiones

estructurales, en neuroimagen, incrementan el riesgo hasta 16 veces de presentar epilepsia refractaria; OR: 16.108 (IC 95%: 9.334-27.801). Las crisis epilépticas de inicio focal se asocian estadísticamente con el desarrollo de epilepsia refractaria; OR: 13.357 (IC 95%:7.785-22.916). Las alteraciones electroencefalográficas focales se asocian estadísticamente con el riesgo de presentar epilepsia refractaria; OR: 2.741 (IC 95%: 1.726-4.353). El tratamiento farmacológico fue el más utilizado sin embargo solo el 41% del mismo, consta en cuadro de medicamentos básicos del MSP **Conclusiones:** Se demostró que existe asociación estadística entre: la edad de inicio de las crisis en menores de un año, etiología, lesiones estructurales en neuroimagen, crisis epilepsias focales, alteraciones en EEG focal y la epilepsia refractaria: los antecedentes familiares no se asoció a riesgo de padecer epilepsia refractaria. El 59% del tratamiento farmacológico prescrito no consta el cuadro de medicamentos básicos.

Palabras claves: Epilepsia refractaria, Factores de riesgo

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common neurological pathologies in the pediatric population, being resistance to pharmacological treatment a health problem, as a consequence of the crises, these patients have a worse quality of life, so their diagnosis is essential to establish possible therapeutic alternatives (Celorrio, 2018). **Objective** is to determine the main risk factors associated with refractory epilepsy in patients seen in the pediatric neurology outpatient clinic of the Carlos Andrade Marín Hospital, during the period 2017-2018. **Methodology:** Observational, descriptive cross-sectional study. The study population consisted of 89 patients who met the criteria of the ILAE for the diagnosis of refractory epilepsy, of a total of 745 patients diagnosed with epilepsy, attended in the outpatient service of the pediatric neurology department of Carlos Andrade Marín Specialty Hospital; during

the period between 2017-2018. **Information Collection:** The information was collected from the clinical histories of the AS400 computer system, of 745 patients with a diagnosis of epilepsy seen in outpatient pediatric neurology during the period described. **Analysis of Variables:** It was calculated for the descriptive variables: percentages. The OR was calculated for the statistical association, with a confidence interval of 95%. **The estimated cost** for this research is \$ 395. **The duration time** was 6 months. **Results:** No statistical association was established between family history and refractory epilepsy; OR: 0.749 (95% CI: 0.219-0.567). There is a statistical association between the age of onset of seizures in children under one year of age and refractory epilepsy; OR: 3,803 (95% CI: 2,383-6,070). There is a statistical association between the presence of demonstrable etiology and refractory epilepsy; OR: 22.601 (95% CI: 12.047-42.402). Structural lesions, in neuroimaging, increase the risk up to 16 times of refractory epilepsy; OR: 16.108 (95% CI: 9.334-27.801). Epileptic seizures of focal onset are statistically associated with the development of refractory epilepsy; OR: 13,357 (95% CI: 7,785-22,916). Focal electroencephalographic alterations are statistically associated with the risk of refractory epilepsy; OR: 2,741 (95% CI: 1,726-4,353). The pharmacological treatment was the most used however only 41% of it, is in the table of basic medicines of the MSP. **Conclusions:** It was shown that there is statistical association between: the age of onset of seizures in children under one year, etiology, injuries structural neuroimaging, focal epilepsy crisis, focal EEG alterations and refractory epilepsy: family history was not associated with risk of refractory epilepsy. The 59% of the prescribed pharmacological treatment does not include the basic medication table.

Key words: Refractory epilepsy, Risk factors.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTO.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INDICE DE FIGURAS.....	9
INDICES DE TABLAS.....	11

CAPITULO I

1. INTRODUCCION.....	13
----------------------	----

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO.....	19
2.1. DEFINICION.....	19
2.1.1 CRISIS O TRASTORNO PAROXÍSTICO.....	19
2.1.2 CRISIS EPILÉPTICA.....	19
2.1.3 CRISIS CONVULSIVA.....	20
2.1.4 TRASTORNO PAROXÍSTICO NO EPILÉPTICO.....	20
2.1.5. DEFINICIÓN DE CONVULSIÓN.....	20
2.1.6. DEFINICIÓN CLINICA OPERATIVA DE EPILEPSIA.....	21
2.1.6. DEFINICIÓN DE EPILEPSIA REFRACTARIA.....	21
2.2. CLASIFICACION.....	22
2.2.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN NIVEL.....	22
2.2.2. OTRAS VARIABLES DE CLASIFICACIÓN.....	27

2.3. FISIOPATOLOGIA.....	28
2.3.1. EXCITABILIDAD NEURONAL.....	28
2.3.2. RECEPTORES Y NEUROTRANSMISORES.....	30
2.3.3. PROPAGACIÓN DEL ESTIMULO.....	30
2.3.4. PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA INMUNE.....	31
2.4. FACTORES DE RIESGO.....	32
2.4.1. FACTORES DE RIESGO EN EPILEPSIA.....	32
2.4.2. FACTORES DE RIESGO EN EPILEPSIA REFRACTARIA.....	33
2.5. DIAGNOSTICO.....	37
2.5.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	37
2.5.2. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.....	38
2.6. TRATAMIENTO.....	43
2.6.1 FARMACOLÓGICO.....	43
2.6.2. DIETA CETOGÉNICA.....	47
2.6.3. INMUNOTERAPIA.....	49
2.6.4. TRATAMIENTO HORMONAL.....	49
2.6.5 TRATAMIENTO QUIRURGICO.....	49
2.6.6. TERAPIA DE ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO.....	50

CAPITULO III

3. METODOLOGIA.....	53
3.1 JUSTIFICACION.....	53
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	55
3.2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	55
3.2.2. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	55

3.3 OBJETIVOS.....	56
3.3.1. OBJETIVO GENERAL.....	56
3.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	56
3.4. HIPOTESIS.....	56
3.5. MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	57
3.6. MUESTRA.....	59
3.7. TIPO DE ESTUDIO.....	59
3.8. RECOLECCION DE DATOS.....	59
3.9. ASIGNACION Y SELECCION DE LA MUESTRA.....	60
3.10. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	60
3.10.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	60
3.10.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	60
3.11. PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....	61
3.12. ASPECTOS BIOETICOS.....	61
3.13. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	61
3.13.1. RECURSOS NECESARIOS.....	61
3.14. CRONOGRAMA.....	62

CAPITULO IV

4. RESULTADOS.....	63
--------------------	----

CAPITULO V

5. DISCUSION.....	96
5.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	102

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES.....	103
----------------------	-----

CAPITULO VII

7.RECOMEDACIONES.....	105
-----------------------	-----

CAPITULO VIII

8. BIBLIOGRAFIA.....	106
----------------------	-----

CAPITULO IX

9. ANEXOS.....	109
----------------	-----

9.1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	109
---------------------------------------	-----

FIGURAS

ILUSTRACION 1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EPILEPSIA.....	33
--	----

ILUSTRACION 2. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	63
--	----

ILUSTRACION 3. DISTRIBUCION DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN EDAD.....	65
---	----

ILUSTRACION 4. DISTRIBUCION DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN PROCEDENCIA.....	66
--	----

ILUSTRACION 5. FRACASO A FARMCO ANTIEPILEPTICO EN MONOTERAPIA....	67
---	----

ILUSTRACION 6. FARMACOS ANTIEPILEPTICOS UTILIZADOS EN MONOTERAPIA.....	68
---	----

ILUSTRACION 7. FRACASO DE TERAPIA ANTIEPILÉPTICA EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA CON UN ESQUEMA COMBINADO.....	69
--	----

ILUSTRACION 8. FRACASO DE TERAPIA ANTIEPILÉPTICA EN PACIENTES CON	
---	--

EPILEPSIA REFRACTARIA CON DOS ESQUEMAS COMBINADOS.....	70
ILUSTRACION 9. DESCRIPCIÓN DE ESQUEMAS ANTIEPILEPTICOS COMBINADOS CON 2 FÁRMACOS.....	71
ILUSTRACION 10. DESCRIPCIÓN DE ESQUEMAS ANTIEPILEPTICOS COMBINADOS CON 3 FÁRMACOS.....	72
ILUSTRACION 11. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN TIEMPO DE ÚLTIMA CRISIS.....	73
ILUSTRACION 12. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN EDAD DE INICIO DE CRISIS.....	74
ILUSTRACION 13. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA DE INICIO FOCAL SEGÚN CLASIFICACIÓN DE ILAE.....	76
ILUSTRACION 14. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA DE INICIO GENERALIZADO SEGÚN CLASIFICACIÓN DE ILAE.....	77
ILUSTRACION 15. ETIOLOGÍA DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN CLASIFICACIÓN DE ILAE (2017)	78
ILUSTRACION 16. ETIOLOGÍA SINDRÓMICA DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA BASADO EN LA CLASIFICACIÓN DE LA ILAE.....	80
ILUSTRACION 17. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN ALTERACIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL.....	81
ILUSTRACION 18. LESIONES MÁS FRECUENTES EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA	83
ILUSTRACION 19. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN LOCALIZACIÓN DE DESCARGAS EPILÉPTICAS INTERICTALES (DEI).....	84
ILUSTRACION 20. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN RITMO	

CEREBRAL DE EEG.....	85
ILUSTRACION 21. PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN PATRÓN DE DESCARGAS EPILÉPTICAS INTERICTALES (DEI).....	86
ILUSTRACION 22. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO POR ESQUEMAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA REFRACTARIA.....	87
ILUSTRACION 23. FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA REFRACTARIA.....	88
ILUSTRACION 24. COBERTURA DE TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS SEGÚN CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS MSP.....	89

TABLAS

TABLA 1 DEFINICIÓN CLINICA OPERATIVA DE EPILEPSIA.....	21
TABLA 2 DEFINICIÓN DE EPILEPSIA REFRACTARIA.....	21
TABLA 3. CLASIFICACION DEL TIPO DE CRISIS CONVULSIVA (ILAE).....	23
TABLA 4. DESCRIPTORES DE COMPORTAMIENTOS DURANTE CRISIS FOCALES.....	24
TABLA 5. SINDROMES DE EPILEPSIA Y OTRAS EPILEPSIAS SEGÚN EDAD.....	26
TABLA 6. ESTIMACIONES AGRUPADAS DE LA FRECUENCIA DE EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS Y LA ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO SELECCIONADOS.....	36
TABLA 7. COMPARACIÓN ENTRE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y LOS TRASTORNOS PAROXISTICOS NO EPILEPTICOS.....	38

TABLA 8. FARMACOS ANTIEPILEPTICOS SEGÚN SINDROME ELECTROCLINICO.....	45
TABLA 9.FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS.....	46
TABLA 10 .CONTRAINDICACIONES ESPECIFICAS PARA DIETA CETOGENICA.....	48
TABLA 11.DESCRIPCION DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN CLASIFICACION DE LA ILAE (2017).....	79
TABLA 12. TIPO DE LESIONES EN RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SEGÚN CLASIFICACION DE LA ILAE.....	82
TABLA 13. ANTECEDENTES FAMILIARES-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	90
TABLA 14. EDAD DE INICIO-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	91
TABLA 15. ETIOLOGIA-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	92
TABLA 16. ALTERACIONES ESTRUCTURALES-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	93
TABLA 17.TIPOS DE CRISIS CONVULSIVA-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	94
TABLA 18.ALTERACIONES EN EEG-EPILEPSIA REFRACTARIA.....	95

CAPITULO I

1. INTRODUCCION

1.1. Antecedentes

La epilepsia es la patología neurológica más frecuente en la población general después de la cefalea. Y constituye una de la enfermedades crónicas más comunes en el mundo, en nuestro continente afecta a millones de personas (Delgado, 2017).

Afecta a las personas independientemente de la edad, condición racial, clase social o límites geográficos, por lo que supone una carga de altas proporciones a servicios de salud, debido al costo elevado del tratamiento y posterior rehabilitación (Organización Mundial de la Salud, 2006).

Aproximadamente, 50 millones de personas alrededor del mundo son diagnosticadas de epilepsia, entre el 80% de las personas con epilepsia son originarias de países subdesarrollados. La esperanza de vida ha disminuido tres veces más que en la población general; las tasas más altas de igual manera se evidencian en países de ingresos bajos y medios, y en el área rural versus el área urbana, la discriminación contra las personas con epilepsia ha creado conflicto con la educación, el empleo, el matrimonio y las relaciones sociales, contribuye con aproximadamente 20.6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (0,75% de la carga global). Se debe invertir una parte importante de los recursos económicos, por ejemplo, en Europa se estima en más de €20 billones por año (Organización Panamericana de la Salud, 2013).

La epilepsia infantil tiene sus propias características en relación con la epilepsia en la edad adulta:

- a) Frecuencia elevada, se considera que 1 de cada 100 niños presentará epilepsia, y el 75% de casos se manifiesta antes de los 15 años.
- b) Diversidad de epilepsias y de síndromes epilépticos, que son característicos de cada edad infantil.
- c) Concomitantemente con el desarrollo, las epilepsias pueden evolucionar en otros síndromes epilépticos.
- d) Pueden confundirse fácilmente con los trastornos paroxísticos no epilépticos, por lo que debe realizarse un adecuado diagnóstico diferencial (Herranz, 2006)

1.2. EPIDEMIOLOGIA

1.2.1. Incidencia de epilepsia y crisis epilépticas no provocadas

La incidencia anual de las crisis no provocadas es de 33 a 198 por cada 100.000 habitantes y la incidencia de la epilepsia es de 23 a 190 por cada 100.000 habitantes.

En Europa y América del Norte oscila entre 24 y 53 por 100.000 por año, en la edad infantil estas cifras son más altas y variables, reportándose entre 25 y 840 por 100.000 por año. Las diferencias estarían explicadas por la diversidad de las poblaciones en riesgo y por el diseño metodológico del estudio.

En los países en vías de desarrollo, al compararlos con países industrializados, se evidencia una incidencia más alta; con cifras que alcanzan hasta 190 por 100.000. En países industrializados, se caracteriza por afectar en su mayoría a los dos extremos de la vida. Esta epidemiología no se evidencia en los países en vías de desarrollo, donde la patología es más predominante entre los, 10 y 20 años de edad.

Esto estaría en relación con la estructura de grupos etarios en la población y también por subregistro de la patología en individuos de más edad. Se ha reportado mayor incidencia de la epilepsia y crisis no provocadas en hombres que en mujeres, tanto en los países industrializados como en desarrollo, lo cual estaría explicado por diferencias en el trasfondo genético, la prevalencia diferente de los factores de riesgo expuestos en ambos sexos, y el encubrimiento de la enfermedad en las mujeres por razones socioculturales (OMS, 2006).

La incidencia que se ha reportado en Ecuador es de 120 a 172 por 100.000, que al compararla con los países desarrollados resulta ser más elevada (Carpio, 2001).

1.2.2. Prevalencia

La prevalencia global varía de 2,7 a 41 por cada 1.000 habitantes y la tasa de epilepsia activa (al menos una crisis en los cinco años previos) oscila entre 4 y 8 por 1.000. La prevalencia de epilepsia activa es generalmente más baja en los países industrializados, relacionado con una menor prevalencia de algunos factores de riesgo (principalmente, infecciones y traumas). La prevalencia es menor en la infancia y aumenta progresivamente, alcanzando la tasa más alta en edad avanzada. (Organización Mundial de la Salud, 2006).

En el Ecuador, la prevalencia de epilepsia activa es de 7 a 12 por 1000, similar a los reportes de países desarrollados, lo que no significa necesariamente que el riesgo de padecer epilepsia sea similar (Carpio, 2001)

En múltiples grupos poblacionales se ha demostrado que el 20%-40% de los pacientes con epilepsia son resistentes a fármacos. Brodie et al., 2011 reportan en población escocesa cerca del 25% de farmacoresistencia y un 16% fluctúa entre períodos libres de crisis que duran más de un año y recaídas. Picot et al., 2008 demostraron en población francesa cerca del 22,5% resistencia a fármacos y documentaron una prevalencia de 1,36 por 1.000 (intervalo de confianza al 95%: 1,07-1,66). Espinoza-Jovel et al., 2014 demostraron, en una población de bajos recursos económicos en Bogotá, que cerca del 15,4% de los pacientes son resistentes (Espinoza, 2015).

1.2.3. Morbilidad y mortalidad

La epilepsia se asocia comúnmente a morbilidad significativa. En la infancia y adolescencia el trastorno de comorbilidad que con más frecuencia se asocia a epilepsia es el TDAH. Los estudios clínicos sugieren que aproximadamente entre el 30 al 40% de las personas con epilepsia también presentan, TDAH. Existe una relación bidireccional entre el TDAH y la epilepsia.

El TDAH aumenta el riesgo de convulsiones, mientras que los pacientes con epilepsia tienen una mayor prevalencia de TDAH. Las razones para esta asociación no están claras. Se han propuesto varios mecanismos que incluyen; efectos de medicamentos antiepilépticos, existencia de una vulnerabilidad subyacente del desarrollo neurológico, efectos de las crisis epilépticas crónicas, la presencia de actividad epileptiforme subclínica y disfunciones del sistema adrenérgico. También podría existir en algunas familias un defecto genético común subyacente en ambos trastornos.

Sin embargo, el efecto de las crisis, puede causar significativa discapacidad, exclusión social y estigmatización. Otras áreas de conflicto son educación, empleo, conducción vehicular, problemas psicológicos, psiquiátricos y relaciones sociales'' (Ministerio Salud de Chile, 2014).

La tasa anual de mortalidad en epilepsia es de 1 a 2 por cada 100.000 habitantes. En un meta-análisis sobre mortalidad en los últimos 100 años se calculó la razón estandarizada de mortalidad (REM) para la epilepsia por grupos de edad. Los valores encontrados variaron entre 1,3 y 9,3. La REM para la epilepsia en niños y adultos va de 1,6 a 5,3 y está inversamente correlacionada con la edad (Organización Mundial de la Salud, 2006).

La epilepsia refractaria tiene de dos a diez veces más riesgo de muerte prematura en comparación con la población general. Este aumento está determinado por el riesgo de muerte súbita. (Espinoza, 2015).

La situación epidemiológica de la epilepsia en Latinoamérica a lo largo de los últimos años no presenta grandes cambios, y las tasas de prevalencia e incidencia continúan siendo más altas que en los países occidentales (García, 2018)

El pronóstico de la epilepsia está en relación básicamente con su etiología. Otro factor importante es la edad de inicio de las crisis (dependiente de la etiología), cuanto más precoz es el inicio, tiene frecuentemente mal pronóstico, asociadas a elevada refractariedad y alteraciones del neurodesarrollo, aunque existen epilepsias en lactantes con pronóstico favorable (Gomez, 2015).

La epilepsia es una enfermedad crónica y la calidad de sus cuidados depende en gran medida de factores económicos donde está implícito el grado de desarrollo de cada país y a nivel particular, de cada familia (García, 2016). El coste y la calidad de vida de los pacientes con epilepsia varían considerablemente dependiendo del control de las crisis. Un control inadecuado de la epilepsia supone un incremento de más del 50% del coste de la enfermedad, representando una considerable carga económica potencialmente evitable. Así mismo, el insuficiente control de la enfermedad se asocia con una peor calidad de vida declarada por el paciente. También el insuficiente control de la enfermedad se asocia a un menor nivel educativo, menor inserción laboral, aspectos relevantes tanto para el individuo como para la sociedad. Un mejor control de la enfermedad, por tanto, redundaría en mayor calidad de vida para los pacientes y en menores costes para el sistema de salud y la sociedad (Villanueva et al., 2013).

Aunque los efectos sociales varían de un país a otro, la discriminación y el estigma social que rodean a la epilepsia en todo el mundo son a menudo más difíciles de superar que las mismas convulsiones. Las personas con epilepsia pueden sufrir prejuicios, incluyendo el reducido acceso a la atención de salud y a un seguro de vida, impedimentos para obtener una licencia de conducir y barreras para entrar en determinadas ocupaciones. En muchos países la legislación refleja siglos de incompreensión sobre la epilepsia (Kestel, 2015)

Tomando en cuenta su alta prevalencia y repercusión sobre la calidad de vida del paciente y su entorno, el objetivo fundamental estará dirigido a realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz, basándonos en los diferentes estudios que nos permiten conocer mejor el contexto de la enfermedad, con el apoyo de nuevas técnicas diagnósticas y tratamientos actualizados (Fuertes, 2005).

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1. Definición:

Históricamente la epilepsia ha sido considerada como un trastorno o familia de trastornos, porque comprenden diferentes enfermedades y patologías. El término «trastorno» incluye una alteración funcional no necesariamente duradera, mientras que el término «enfermedad» podría expresar (aunque no siempre) un desorden más prolongado de la función normal. En diversos problemas de salud, como el cáncer o la diabetes, se ocultan numerosos trastornos, sin que por ello dejen de considerarse enfermedades. El término «trastorno» no está bien entendido por la población general y minimiza la naturaleza grave de la epilepsia. La ILAE (Liga internacional Contra la Epilepsia por sus siglas en inglés) y la IBE (Oficina Internacional para la Epilepsia) han acordado considerar preferiblemente como una enfermedad (Fisher et al., 2014).

2.1.1 Crisis o trastorno paroxístico: cualquier episodio de aparición generalmente brusca e inesperada y de breve duración.

2.1.2 Crisis epiléptica: episodio paroxístico debido a una actividad neuronal excesiva o hipersíncrona, que se manifiesta con síntomas motores, sensitivos, sensoriales, autonómicos y/o psíquicos.

- Crisis espontáneas o no provocadas: NO asociadas a proceso agudo, relacionadas con la epilepsia.
- Crisis agudas sintomáticas o provocadas: aparecen en el curso de un proceso agudo, son una forma de manifestación de una enfermedad diferente a la epilepsia

2.1.3. Crisis convulsiva: cualquier tipo de crisis con sintomatología motora. No son necesariamente epilépticas.

2.1.4. Trastorno paroxístico no epiléptico (TPNE): expresión de una disfunción cerebral transitoria por mecanismo diferentes al de las crisis epilépticas: anóxicos (espasmo del sollozo), hípnicos (terror nocturno), psíquicos (crisis ansiedad). (Martínez, 2014)

2.1.5. Definición de convulsión

“Una convulsión representa la expresión clínica de descargas anormales, excesivas y sincrónicas de neuronas que residen principalmente en la corteza cerebral. Esta actividad paroxística anormal es intermitente y generalmente autolimitada, y dura de unos pocos minutos” (Uptodate, 2017)

En el año 2014, la ILAE, y su grupo de trabajo que formulan una definición operativa de epilepsia con fines de diagnóstico clínico. Considerándola según esta nueva definición, a la epilepsia como una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las siguientes condiciones (Rodríguez, 2015)

2.1.6. Definición clínica operativa de epilepsia.

Tabla 1. Definición clínica operativa (práctica) de epilepsia.

Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia
<p>Enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h 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 <p>Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años</p>

(Fisher et al., 2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. *International League Against Epilepsy*, 475-482.

2.1.7. Definición de epilepsia refractaria

Tabla 2. Definición de epilepsia refractaria.

Definición de epilepsia refractaria. (ILAE)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se define la epilepsia refractaria como; aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. 2.- Se considera ausencia mantenida de crisis un periodo de un año o, en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos

Adaptado. Mercade, J. (2012). *Guías diagnóstica y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*. Madrid: SEN.

La fase libre de crisis es el tiempo máximo que alcanza un paciente sin presentar episodios convulsivos una vez iniciado el tratamiento. Y debe ser al menos el triple del periodo intercrisis promedio de dicho paciente; en caso de ser el intervalo máximo libre de crisis menor a cuatro meses, éste debe permanecer sin crisis durante doce meses para poder considerarse que ha alcanzado un estado libre de crisis (Botero, 2010)

2.2. CLASIFICACION

La ILAE con su Comisión de Clasificación y Terminología y sus revisiones adicionales en 2017. Ha recomendado establecer el diagnóstico en cuatro niveles, dependiendo de la información y los recursos disponibles, y también aborda los conceptos generales de etiología y comorbilidades. En lugares de escasos recursos con acceso limitado a electroencefalografía (EEG), Neuroimagen o estudios genéticos y metabólicos especializados, o en situaciones en las que existe una historia clínica limitada, el nivel máximo de diagnóstico puede limitarse solo al tipo de crisis (nivel 1). A la inversa, los niveles más altos de diagnóstico probablemente serán posibles con una historia más detallada y una mayor disponibilidad de pruebas (Uptodate, 2017).

2.2.1 Clasificación según nivel

a) Nivel 1: Tipo de crisis

El diagnóstico en el nivel 1, requiere que el médico identifique que el paciente ha tenido una crisis epiléptica en lugar de algún otro tipo de evento paroxístico, y luego establecer el tipo de crisis. El tipo de crisis se clasifica según la manifestación inicial en; generalizada, focal o desconocida.

Tabla 3. Clasificación del tipo de crisis convulsiva. (ILAE)

TIPOS DE CRISIS CONVULSIVAS	
CONVULSIONES DE INICIO GENERALIZADO	
Motor	No motor (Ausencia)
Tónico-clónico Clónico Tónico Mioclónica Mioclónica-tónica-clónica Mioclónica-atónica Atónica Espasmos epilépticos	Típico Atípico Mioclónica Mioclónica de párpado
CONVULSIONES DE INICIO FOCAL	
Inicio Motor	Inicio no motor
Consciente Conciencia deteriorada Conciencia desconocida Automatismo Atónico Clónico Espasmos epilépticos Hipercinética Mioclónica Tónica Focal a bilateral tónico-clónica	Consciente Conciencia deteriorada Conciencia desconocida Autonómico Arresto del comportamiento Cognitivo Emocional Sensorial Focal a bilateral tónico-clónico
CONVULSIONES DE INICIO DESCONOCIDO	
Motor	No motor
Tónico-clónico Espasmos epiléptico	Arresto de comportamiento
CONVULSIONES NO CLASIFICADAS	

Adaptado. Uptodate. (03 de Julio de 2017). *Clasificación ILAE de convulsiones y epilepsia*.
Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>.

Tabla 4. Descriptores de comportamientos durante crisis focales.

CRISIS FOCALES	
COGNITIVO	AUTOMATISMOS
Acalculia Afasia Deterioro de Atención Disociación Disfasia Alucinaciones Ilusiones Deterioro de memoria Negligencia Pensamiento forzado Deterioro de la capacidad de respuesta	Agresión Parpadeo de ojos Cabeceo Manual Oral-facial Pedaleo Empuje pélvico Perseveración Correr Sexual Desnudarse Vocalización/ habla Caminar
EMOCIONAL /AFECTIVO	MOTOR
Agitación Enfado Ansiedad Llorando Temor Riendo (Gelastic) Paranoia Placer	Disartria Distónico La postura de esgrimista Incoordinación Jacksoniana Parálisis Paresis Versivo
AUTONOMICO	SENSORIAL
Asistolia Bradycardia Erección Enrojecimiento Gastrointestinal Hiper / hipoventilación Náusea o vómitos Palidez Palpitaciones Piloerección Cambios respiratorios Taquicardia	Auditivo Gustativo Sensaciones frio-calor Olfativo Somatosensorial Vestibular Visual
	LATERALIDAD
	Izquierda Derecha Bilateral

Adaptado. Uptodate. (03 de Julio de 2017). *Clasificación ILAE de convulsiones y epilepsia*.
Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>

b) Nivel 2: Epilepsia basada en el tipo de crisis

- **Generalizada:** convulsiones que se origina en algún punto dentro de las redes distribuidas bilateralmente o se enganchan rápidamente, que pueden ser estructuras subcorticales o corticales y con frecuencia ambas. Sin embargo, las convulsiones generalizadas no necesitan necesariamente pueden incluir la corteza completa y pueden ser asimétricas.
- **Focal:** epilepsia asociada con las convulsiones que se infieren a partir de datos clínicos o de EEG que se originan en redes limitadas a un hemisferio.
- **Epilepsia focalizada y generalizada:** Presentan convulsiones focales y generalizadas. Esta categoría abarca varios síndromes, en particular los que se inician en la primera infancia, como el síndrome de Dravet o el síndrome de Lennox-Gastaut, pero también puede ser relevante para las epilepsias asociadas con etiologías difusas o focales estructurales, genéticas o metabólicas.
- **Desconocido:** epilepsias con convulsiones en las que no se puede determinar con claridad su inicio; focal o generalizado.

c) Nivel 3: Síndrome epiléptico

Representa un complejo de características clínicas, signos y síntomas que, en conjunto, definen un trastorno de convulsión clínico distintivo y reconocible. Algunos síndromes están altamente correlacionados con una única etiología específica, mientras que otros pueden deberse a una amplia gama de causas. Muchos síndromes pueden identificarse según la edad de inicio, el tipo o los tipos de convulsiones, las características del electroencefalograma (EEG), la etiología y las comorbilidades asociadas.

Tabla 5. Síndromes de epilepsia y otras epilepsias según edad

SINDROMES DE EPILEPSIA Y OTRAS EPILEPSIAS SEGÚN EDAD
PERIODO NEONATAL
Convulsiones neonatales benignas Epilepsia neonatal familia benigna Encefalopatía mioclónica precoz Síndrome de Otahara
INFANCIA (inicio menos de 2 años)
Convulsiones febriles Convulsiones febriles plus Epilepsia de infancia con crisis focales migratoria Síndrome de West Epilepsia mioclónica de la infancia Epilepsia infantil benigna Síndrome de Dravet Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
INFANCIA
Convulsiones febriles Convulsiones febriles plus Epilepsia occipital infantil temprana Epilepsia de crisis mioclónicas atónicas Epilepsia benigna con picos centrotemporales Epilepsia nocturna de lóbulo frontal autosómica dominante Epilepsia occipital infantil de inicio tardío Epilepsia de ausencia infantil Epilepsia con ausencia mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut Encefalopatía epiléptica con picos continuos durante el sueño Síndrome de Landau-Kleffner
ADOLESCENTE A ADULTO
Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas Epilepsia autosómica dominante con característica auditivas Otras epilepsias del lóbulo temporal familiar
SINDROME DE EPILEPSIA FAMILIAR
Epilepsia focal familiar con focos variables Epilepsia genéticas con convulsiones febriles plus

Adaptado. Uptodate. (03 de Julio de 2017). *Clasificación ILAE de convulsiones y epilepsia*.
Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>

d) Nivel 4: Etiología de epilepsia

Se necesita que se haya determinado la etiología primaria de la epilepsia. Los avances en neuroimagen y genética, así como una mejor comprensión del papel de los autoanticuerpos específicos, han permitido una mayor precisión en el diagnóstico de esta patología. Si bien existen causas que pueden afectar a niños de cualquier edad, otras tienen predilección por ciertos grupos de edad. Por ejemplo en los recién nacidos, la mayoría de las convulsiones son identificables, como consecuencia de la encefalopatía neonatal, una alteración metabólica, un afección del sistema nervioso central o una infección sistémica. En lactantes mayores y preescolares, las convulsiones febriles son una causa común. Hay que tomar en cuenta que no todos los pacientes con un diagnóstico etiológico identificable, puede asociarse a un síndrome epiléptico.

2.2.2. Otras variables de clasificación

La clasificación ILAE de 2017 reconoce seis categorías etiológicas:

- a) Genético:** resultado directo de un defecto genético conocido o presunto, y las convulsiones son el síntoma principal.
- b) Estructural:** Puede ser congénita o adquirida, las causas estructurales distintas pueden asociarse con un riesgo potencialmente mayor de desarrollar epilepsia.
- c) Metabólico:** Paciente con un trastorno metabólico definido y que se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar epilepsia. Los ejemplos incluyen deficiencia del transportador de glucosa, síndromes de deficiencia de creatina y citopatías mitocondriales.
- d) Inmune:** Afectación donde se evidencie presencia de un proceso inflamatorio del sistema nervioso central que produce epilepsia.

e) Infecciosa: asociadas a afectación del sistema nervioso central con convulsiones asociadas sintomáticas agudas y epilepsia. Y constituye una de las causas más importantes de epilepsia a nivel global.

f) Desconocido: el término ha reemplazado a criptogénico, y simplemente significa que actualmente no se conoce la naturaleza de la causa (Uptodate, 2017).

2.3. FISIOPATOLOGIA

Todas las crisis se origina de manera focal y en el caso de las generalizadas, el punto de origen se distribuye casi instantáneamente al resto del encéfalo. Las señales, emergen de un grupo de neuronas específicas y su actividad focalizada y anormal produce las señales necesarias en cuanto a magnitud, velocidad y espacio, y poder reclutar más redes neuronales en el SNC, con las que en coordinación, generan una descarga generalizada (Revista de Facultad de Medicina de UNAM, 2012).

2.3.1. Excitabilidad neuronal

Las neuronas que conforman el foco epileptógeno presentan alteraciones estructurales en la membrana, y esto produce modificaciones en su potencial de equilibrio y velocidad de conducción.

El desarrollo de la actividad molecular produce alteraciones dieléctricas, que dependen fundamentalmente de la actividad de receptores, ionotrópicos y metabotrópicos, y esto condiciona graves modificaciones en los flujos iónicos, en la transmisión sináptica y en la comunicación intracelular.

En relación con lo que pasa con una neurona en condiciones normales, la cantidad mínima de energía es requerida para producir una respuesta propagada es menor en estas circunstancias, los prepotenciales alcanzan más fácilmente el umbral de estimulación, generando respuestas propagadas sobre un axón que a su vez demuestra una velocidad de conducción elevada, superior a la de una neurona del mismo tipo en condiciones normales.

Aquí juega un papel preponderante la actividad de canales o túbulos iónicos, tanto voltaje dependientes (ionotrópicos) como receptor dependiente (metabotrópicos). A lo largo del fenómeno disminuye la actividad de las neuronas inhibitorias aferentes al foco epileptógeno y se incrementa la aferentación de las neuronas excitatorias, presentado brotes de descargas epileptiformes breves, de alta frecuencia y autolimitadas.

Las crisis no inician de forma aguda, sino progresivamente a partir de cambios en la actividad eléctrica del encéfalo. Estos brotes de descargas regulares, rítmicos y de alta frecuencia se autolimitan cuando los potenciales encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización; el mismo que al finalizar facilita el disparo de descargas anormales, que en asincronía con el ritmo de descarga de otros conglomerados neuronales se dispersan de una manera rápida por el encéfalo. Así las crisis no inician abruptamente, sino a partir de una serie de cambios paulatinos que en un momento dado sufre la actividad eléctrica en el Sistema Nervioso Central (Revista de Facultad de Medicina de UNAM, 2012).

2.3.2. Receptores y Neurotransmisores

La liberación presináptica de acetilcolina puede considerarse el estímulo desencadenante del fenómeno dieléctrico, sin embargo es el ácido glutámico (Glu) el que refuerza y sostiene el proceso. Cuando la interneurona facilitatoria libera Glu y este actúa sobre un receptor específico, se activa una proteincinasa que al promover un influjo sostenido de Ca^{++} , da lugar a la conformación del complejo Ca^{++} /calmodulina, el que estimula a su vez a otros receptores facilitatorios que además de incrementar la liberación de más neurotransmisores al medio, altera la funciones mitocondrial que repercuten en la supervivencia de la célula. En este proceso, disminuye también la actividad del ácido γ -amino butírico (GABA), el que como neurotransmisor, inhibe la actividad de las neuronas postsinápticos en condiciones homeostáticas.

De tal forma, que cuando disminuye la liberación, síntesis o el número de receptores postsinápticos sobre los que actúa, baja la electronegatividad del potencial de equilibrio, permitiendo que estímulos de menor intensidad, despolaricen la membrana, con la consecuente formación de potenciales de acción que se propagan a través de la neurona postsináptica. De la misma manera, el incremento de la excitabilidad de la neurona postsináptica promueve, a su vez, la liberación de los ácidos glutámico y aspártico (Revista de Facultad de Medicina de UNAM, 2012)

2.3.3. Propagación del estímulo

Estos patrones de descarga pueden en un momento potenciar sus estímulos, los que al hacer crecer su frente de onda, despolarizan áreas vecinas que contienen estructuras neuronales anatómica y funcionalmente normales. De esta forma el foco epileptógeno estructura y organiza sus propios circuitos, y los conecta con redes neuronales normales.

A pesar que su función es totalmente distinta e independiente de las neuronas que forman el proceso patológico, dan paso a que el estímulo circule de manera repetitiva, hasta que los cambios dieléctricos de las membranas de neuronas inmersas provocan el desgaste y la suspensión del proceso, a través de fenómenos como:

- a) Disminución de velocidad de conducción.
- b) Producen períodos refractarios absolutos o relativos, con una duración variable, en distintas zonas del circuito.
- c) Hiperpolarización de las neuronas postsinápticas.
- d) Disminución de cantidad del neurotransmisor liberado.
- e) Disminución de la permeabilidad de la membrana (a los iones).

(Revista de Facultad de Medicina de UNAM, 2012)

2.3.4. Participación del sistema inmune

Se debe considerar la existencia en el espacio intersticial de sustancias capaces de relajar al músculo liso, o bien participar en la síntesis, activación de sustancias mediadoras del dolor, como las bradicininas, tromboxano A₂, neuropéptido Y, que logran en un momento dado producir una reacción neuroquímica -inmunológica característica, sin que su intervención represente en realidad el eje central de esta patología.

La producción de factores neuroquímicos fuera del Sistema Nervioso Central (SNC) interviene en la activación de cascadas proteicas de inflamación, y participan dentro del mismo en la producción de focos de epileptogénesis. Estos elementos explican las alteraciones que sufre la función del SNC y desencadenan el cuadro clínico de epilepsia; objetivos precisos a los que se dirigen las acciones terapéuticas de algunos fármacos:

1. Disminuir del influjo del Na⁺, lográndose un retardo en la despolarización.
2. Activación de receptores inhibitorios de la neuroconducción, produciendo potenciales inhibidores postsinápticos.
3. Disminución del influjo de Ca⁺⁺, para evitar la liberación de las vesículas sinápticas y, por ende, del neurotransmisor.
4. Activación en los túbulos iónicos voltaje dependientes del K⁺, prolongando la duración de los períodos refractario absoluto y relativo del potencial de acción.
5. Bloqueo de receptores que facilitan la transmisión sináptica y la transducción de la señal.
6. Inactivación de receptores del Glu, para disminuir la excitabilidad neuronal.

(Revista de Facultad de Medicina de UNAM, 2012)

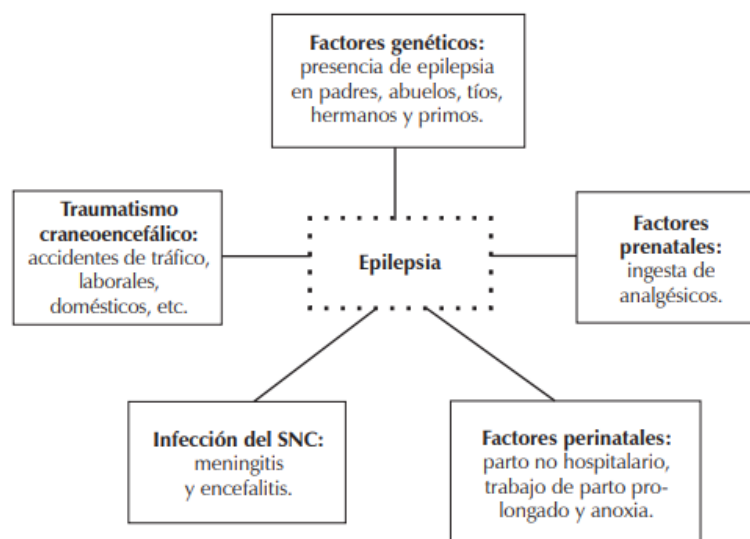
2.4. FACTORES DE RIESGO

2.4.1. Factores de riesgo en epilepsia

Los estudios son pocos, y por lo tanto no están claramente establecidos. Así mismo, hay que considerar que los factores de riesgo en países desarrollados podrían no ser los mismos que en aquellos en vías de desarrollo. Hay estudios que reportan que un aumento en la prevalencia e incidencia de la epilepsia puede estar relacionado con cuestiones tales como: bajo nivel socioeconómico, acceso limitado a la atención médica, y exposiciones ambientales como la neurocisticercosis.

Los factores socioeconómicos pueden influir en el riesgo de la enfermedad de varias maneras. El bajo nivel socioeconómico se asocia con la desamparo social y económico, el desempleo y los bajos ingresos que, a su vez, se correlacionan con factores de riesgo como la incidencia de alteraciones congénitas, traumatismos, lesiones, enfermedades cardiovasculares, infecciones y mala nutrición (Olmos et al., 2013)

Ilustración 1. Factores de riesgo asociados con epilepsia



Olmos et al. (2013). La epilepsia como un problema de discapacidad. *medigraphic*, 122-130.

2.4.2. Factores de riesgo en epilepsia refractaria

Varios estudios prospectivos han querido identificar los factores predictores de riesgo de epilepsia refractaria al tratamiento. Estos estudios han tenido diferencias en cuanto al muestreo (basado en la población versus hospital), población; dependiendo de si incluyen niños, adultos o ambos. No se ha demostrado que un solo factor sea útil para hacer predicciones exactas. Más bien se cree que una combinación de dos o más de estos factores puede ayudar a definir a aquellos que no responden al tratamiento médico.

La respuesta al tratamiento con el primer fármaco anticonvulsivo es uno de los factores predictivos más importante y citado sistemáticamente entre los estudios basados tanto en la población vs hospital, adultos vs niños. Mientras que más de la mitad de los pacientes responden al primer anticonvulsivante recetado, es probable que menos del 20% responda a terapias de medicamentos posteriores. El fracaso del fármaco anticonvulsivo debido a no eficacia es el predictor más fuerte epilepsia refractaria, debido a la intolerancia o los efectos secundarios. Con cada número de medicamentos anticonvulsivos fallidos, aumenta el riesgo de refractariedad (Sirven, 2018).

La diversidad en cuanto a la definición de epilepsia refractaria en esta población ha sido un obstáculo en la investigación, por la limitada capacidad para comparar resultados, a través de estudios y obtener una estimación objetiva de la proporción de pacientes. En 2010, un grupo de trabajo de la Comisión de la Liga contra la Epilepsia (ILAE). Publicaron un consenso sobre la definición de epilepsia refractaria a fármacos. Sin embargo, la viabilidad de aplicar esta definición de caso a estudios epidemiológicos no ha sido evaluado ampliamente (Kalilani et al., 2018).

Kalilani et al. (2018) realizaron una revisión sistémica desde el 1 de enero de 1980 hasta el 3 de julio del 2015, con el objeto de determinar los estudios epidemiológicos publicados sobre epilepsia refractaria. De un total de 1711 estudios encontrados, se seleccionaron 35 artículos, los cuales estimaron la frecuencia (incidencia y / o prevalencia) y factores de riesgo en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos.

Diez estudios reportaron la edad al inicio de la epilepsia como factor de riesgo. El OR para la edad al inicio de la epilepsia (<1 año vs \geq 1 año) fue 7.03 (IC 95% 3.30-14.98) y 5.49 (IC 95% 2.99-10.06). En 31 estudios la etiología de la epilepsia se asoció con riesgo de epilepsia refractaria. Aunque los pacientes con epilepsia idiopática, tuvieron un menor riesgo (OR: 0,33, IC 95% 0,19-0,59), los pacientes con epilepsia sintomática tuvieron un riesgo aumentado (OR 3.42, IC 95% 2.21-5.27) en comparación con otros tipos de epilepsia. El riesgo en los pacientes con epilepsia sintomática fueron casi el triple más que en pacientes con epilepsia idiopática (OR 2.99, IC 95%1.46-6.12). Además de la etiología de la epilepsia, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos se asoció con el riesgo de desarrollo de epilepsia refractaria. Las estimaciones de OR fueron 3.38 (IC 95% 2.16-5.31) para pacientes con retraso mental, OR: 1.93 (IC 95% 1.60-2.33) para pacientes con comorbilidades psiquiátricas y OR: 8.61 (IC 95% 2.96-24.99) para los pacientes con anomalías neurológicas. Otros factores asociados incluyen un historial de convulsiones febriles (OR: 1.31, IC del 95%: 1,02-1,68), estado epiléptico (OR 3,30: IC del 95%: 2,36-4,63), EEG anormal (OR: 2,08: IC del 95%: 1,16 a 3,74) y resultados anormales de las pruebas de neuroimagen OR: 2.78 (IC 95% 1.91-4.05). Sexo, antecedentes familiares de epilepsia y tipo de convulsión no fueron asociado con el riesgo de DRE, aunque las crisis focales sugieren tener un riesgo más alto que la convulsión generalizada. (OR: 1.29, IC 95% 0.75-2.19). Sin embargo, se concluye que una de las dificultades principales fue, la falta de consistencia en la definición de epilepsia refractaria en estos estudios, por lo que se requiera más estudios que utilicen una definición de consenso (ILAE) para generar datos más precisos.

Tabla 6. Estimaciones agrupadas de la frecuencia de epilepsia resistente a fármacos y la asociación con factores de riesgo seleccionados.

Estimaciones agrupadas de la frecuencia de epilepsia resistente a fármacos y la asociación con factores de riesgo seleccionados.		
Todos los estudios		
	Numero de estudios	Estimación Riesgo (CI 95 %)
Prevalencia	8	0.30 (0.19-0.42)
Incidencia	19	0.20 (0.14-0.27)
Niños	11	0.15 (0.11-0.19)
Adultos	3	0.34 (0.06-0.62)
Europa	10	0.18 (0.11-0.29)
Estados Unidos	3	0.20 (0.13-0.30)
Otras áreas geográficas	9	0.18 (0.11-0.27)
Factores de Riesgo		
Edad de inicio	9	5.49 (2.99-10.06)
Sexo	20	1.10 (0.85-1.41)
Historia familiar	14	0.98 (0.74-1.29)
Tipo de convulsión		
Focal (vs otras)	16	1.18 (0.72-1.95)
Generalizada (vs otras)	15	0.68 (0.41-1.12)
Focal vs generalizada	15	1.29 (0.75-2.19)
Tipo de etiología		
Idiopática (vs otras)	11	0.33 (0.19-0.59)
Criptogénicas (vs otras)	7	1.28 (0.48-3.45)
Sintomática (vs otras)	16	3.42 (2.21-5.27)
Sintomática vs idiopática	8	2.29 (1.46-6.12)
EEG anormal	10	2.08 (1.16-3.47)
Convulsiones febriles	12	1.31 (1.02-1.68)
Imagen neurología anormal	9	2.78 (1.91-4.05)
Retardo mental	13	3.38 (2.16-5.31)
Anormalidad neurológica	8	8.61 (2.96-24.99)
Estatus epiléptico	13	3.30 (2.36-4.63)
Comorbilidades psiquiátricas	6	1.93 (1.60-2.33)

Adaptado. Kalilani, L. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Official Journal of de Internacional League Against Epilepsy, 1-14.

Según Sirven (2018) se ha identificado como factores de riesgo para epilepsia refractaria también: el número elevado de convulsiones antes del diagnóstico y el tratamiento, la localización asociadas; a lesiones vasculares pueden responder más fácilmente al tratamiento que aquellas como la esclerosis temporal mesial, disgenesia cortical o patología dual, por lo que los pacientes con diagnóstico de esclerosis mesial, han reportado tasas más altas de resistencia al tratamiento, entre 40 a 80 por ciento. Otros factores, historia familiar, historia de convulsiones febriles, hallazgos anormales en el EEG y neuroimagen, también se asocian con riesgo de resistencia al tratamiento.

Algunos estudios en población pediátrica, han encontrado que la aparición de convulsiones en la infancia tardía o la adolescencia tienen mayor riesgo, que las que se presenta entre los 5 y 10 años. El inicio en el período neonatal se ha asociado claramente en varios estudios. El riesgo variable de epilepsia refractaria por grupo de edad, podría estar relacionado con la patogénesis intrínseca de la epilepsia que obviamente varía con la edad. (Sirven, 2018)

2.5. DIAGNOSTICO

2.5.1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la epilepsia es fundamentalmente clínico y tiene su base en una adecuada anamnesis y examen físico, debe ser realizado por un neurólogo pediatra, el médico pediatra debe tener los conocimientos sólidos, para identificar y derivar de manera oportuna al médico especialista. El diagnóstico no es fácil y el error diagnóstico ocurre en el 25% de los casos, y se debe diferenciar:

- Crisis versus trastorno paroxístico no epiléptico (TPNE).
- Crisis sintomática aguda versus crisis de epilepsia no provocada.

- Clasificación del tipo de crisis y tipo de síndrome.
- Etiología.
- Indicar el tratamiento más apropiado.

Si se demuestra alteración neurológica, luego de una primera crisis, esto puede predecir recurrencia, por lo que se considera primordial el examen neurológico inicial. Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE), se suelen manifestar con alteración de la conciencia o conducta y/o del movimiento o postura.

Tabla 7. Comparación entre las crisis epilépticas y los TPNE

Tipo de Crisis Epiléptica	Trastorno Paroxístico No epiléptico
Tónico clónica generalizada	síncope con movimientos corporales, hiperplexia, crisis psicógenas.
Ausencias	ensoñaciones, síndrome de déficit atencional, crisis psicógenas.
Mioclónicas	síncope con mioclonías, mioclonías hipnagógicas, mioclonus esencial.
Tónicas	diskinesias paroxísticas, síndrome de sandifer, hiperekplexia.
Atónicas	síncope, espasmo del sollozo (apnea emotiva), cataplejía, drop attack.
Crisis focales Temporales	Sonambulismo, despertares confusionales, narcolepsia con automatismos, migrañas acompañadas, crisis psicógenas.
Crisis focales Occipitales	migrañas con aura, alucinaciones hipnagógicas.
Crisis focales Frontales	parasomnias, diskinesias paroxísticas, ataques de pánico, crisis psicógenas.
Crisis focales Parietales	migraña con aura sensitiva.

Ministerio de Salud de Chile . (2014). Guía Clínica Epilepsia en niños. *Serie Guías Clínicas MINSAL*, 9-127.

2.5.2 Exámenes complementarios

a) Electroencefalografía.

1. Electroencefalograma (EEG)

Es un complemento valioso para la evaluación niños con sospecha de epilepsia; cerca del 80% de casos que inician en la niñez y adolescencia evidencian descargas epileptiformes interictales (Cabrera, 2013).

- La presencia de actividad epileptiforme en el EEG luego de una primera crisis, tiene un valor predictivo. Es positivo entre 18% y 56%. Localiza la actividad epileptiforme, ayuda a seleccionar el fármaco y en algunos casos puede ayudar a evaluar la eficacia del tratamiento.
- Un EEG interictal positivo permite confirmar el diagnóstico, pero un resultado negativo no descarta el diagnóstico de una crisis epiléptica. Se ha reportado una sensibilidad de 61% y especificidad de 71%, según la bibliografía.
- El EEG estándar ayuda a identificar diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos y eventualmente suele establecer un pronóstico. Las alteraciones no epileptiformes se pueden presentar en un 25% a 53% de los niños en epilepsias sintomáticas y en epilepsias idiopáticas y en crisis de ausencia en 92%.
- Se recomienda realizar un registro EEG estándar, dentro de las primeras 48 hrs después de la crisis, idealmente dentro de las primeras 24 hrs. Su utilidad es de 51% dentro de las primeras 24 horas y de 34% en los exámenes realizados posteriormente.
- Con EEG estándar normal o inespecífico, y ante una fuerte sospecha clínica de un evento comicial, se recomienda solicitar un EEG post privación de sueño, dado que aumenta su rendimiento entre un 13% a un 15%.
- EEG realizados en forma repetida pueden ser necesarios cuando el diagnóstico no está claro, ya que el porcentaje puede aumentar de 38% a 77% de positividad (Ministerio de Salud de Chile, 2014).

Los trazados electroencefalográficos anormales pueden clasificarse:

- a) Focal: Alteraciones localizadas en una o dos áreas diferentes, en un hemisferio o en ambos.
- b) Multifocal: Alteraciones del trazado localizadas en más de 2 áreas corticales, limitadas a uno o ambos hemisferios.
- c) Hemisferio: Cuando las descargas se localizaron en un hemisferio.
- d) Generalizado; Alteraciones electroencefalográficas en todas las áreas corticales.
- e) Focal que se generaliza: Alteraciones focales se propagaron a todas las áreas corticales.
- f) Multifocal que se generaliza: Alteraciones multifocales se propagaron a todas las áreas corticales.
- g) En un hemisferio que se generaliza: Alteraciones localizadas en un hemisferio cerebral se propagaron al hemisferio contralateral.(Albia, 2009)

2) Monitoreo Video Electroencefalograma (MV-EEG)

Está indicado en pacientes con dificultades diagnósticas, después de una evaluación clínica y EEG estándar no concluyente. Por lo que constituye una importante herramienta en el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas.

- Identifica crisis sutiles y permite una evaluación de la gravedad de los episodios, con el fin de prevenir riesgo de accidentes.
- Para la localizar una zona epileptogénica antes de la cirugía, sumando un factor de mejor pronóstico cuando el foco EEG coincide con la localización de la lesión en Resonancia Magnética cerebral.
- Las técnicas de sugestión durante el monitoreo video EEG pueden utilizarse cuando se sospecha de trastornos paroxísticos no epilépticos o crisis psicógenas, pero debe

tomarse en cuenta la posibilidad de falsos positivos.

- La utilización de electrodos especiales aumenta la sensibilidad en epilepsias focales.

b) Neuroimagen

Se recomienda realizarse lo antes posible si está indicado, ya que aporta información necesaria para un diagnóstico etiológico oportuno, el pronóstico y la planificación del tratamiento.

1. Resonancia magnética nuclear (RM) cerebral, estudio de elección en las personas con epilepsia. La RM cerebral puede identificar:

- Alteración no específica (leucomalacia periventricular, atrofia).
- Lesión secuelar estática (porencefalia, malformación del desarrollo cortical).
- Lesión focal que no requiere intervención inmediata, pero que es candidato a cirugía de la epilepsia (malformaciones del desarrollo cortical, displasias corticales focales, esclerosis temporal mesial).
- Lesión subaguda o crónica que tiene repercusiones terapéuticas. Requieren intervención inmediata (los tumores cerebrales); o que tiene relevancia por importancia diagnóstica o pronóstica (leucodistrofias, trastorno metabólico, encefalitis de Rasmussen).
- Lesión aguda que requiere intervención urgente (Hidrocefalia, accidente cerebrovascular agudo o hemorragia, encefalitis, enfermedad metabólica).

Adicionalmente estudios de resonancia magnética funcional y aplicaciones de técnicas avanzadas de resonancia magnética (difusión tensor, tractografía y espectroscopía), pueden estar indicados en casos seleccionados como apoyo diagnóstico o en la cirugía de la epilepsia (Ministerio de Salud de Chile, 2014)

2. Tomografía (TC) cerebral.

Baja sensibilidad para detectar lesiones corticales pequeñas. El porcentaje global de detección de lesiones es aproximadamente un 30%, en epilepsias focales

Estudios complementarios con tomografía de emisión de positrones (PET 18F-FDG) puede mostrar áreas de hipometabolismo en el área epileptogénica, especialmente en epilepsia focal temporal mesial. Se recomienda solicitar TC:

- Cuando la RM cerebral no está disponible o está contraindicada.
- En situaciones de emergencia médica, puede ser utilizada cuando se sospecha accidente cerebro vascular (isquémico o hemorrágico), hipertensión endocraneana (tumores cerebrales), infecciones, o calcificaciones cerebrales.

3. Estudios Genéticos.

El estudio genético es útil en un entorno clínico preciso y sirve para:

- Confirmar o excluir el diagnóstico en pacientes afectados.
- Detectar posibles portadores sanos.
- Predecir el inicio de epilepsia en personas con predisposición por historia familiar (test predictivo (+)).
- Realizar diagnóstico prenatal. (Ministerio de Salud de Chile, 2014)

2.6. TRATAMIENTO

2.6.1 Farmacológico

El objetivo ideal es lograr un buen control de las crisis y evitar o minimizar los posibles efectos secundarios. En pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento y que no son candidatos a cirugía, el tratamiento farmacológico debe adaptarse a cada individuo y cada patología, evitando en lo posible la politerapia inadecuada y por ende la toxicidad farmacológica. El objetivo, por tanto, será buscar el control total de las crisis y en su defecto el control parcial, para mejorar la mayor calidad de vida en cuanto se posible en estos pacientes. (Tirado, 2015).

Inicio del Tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento después de una segunda crisis no provocada, ya que el riesgo de recurrencia se incrementa posteriormente. Sin embargo, el inicio del tratamiento será individualizado de acuerdo a cada paciente y el tipo de epilepsia. Puede retrasar o evitarse cuando se sospecha un síndrome epiléptico benigno o si las crisis son infrecuentes. Asimismo, debe plantearse el tratamiento desde la primera crisis cuando sospechamos un mayor riesgo de recurrencia; por ejemplo, en las displasias corticales, cuando se reportan anomalía severa en el EEG o en las encefalopatías epilépticas y síndromes de mal pronóstico.

Elección del tratamiento

La monoterapia es el Gold standard, se ha observado: un mejor cumplimiento, menos efectos adversos, menor costo que la politerapia, se evitan las interacciones farmacológicas y se simplifica la farmacocinética. (Angus, 2018).

Se debe tomar en cuenta:

- Iniciar a dosis bajas e ir ascendiendo progresivamente hasta el control de las crisis o hasta la dosis máxima recomendada y de acuerdo a tolerancia del paciente.
- Si se decide sustituir un fármaco por otro, debe disminuirse escalonadamente la dosis hasta suspenderla, iniciando y aumentando progresivamente y de forma simultanea la dosis del segundo fármaco.
- Si el primer fármaco en monoterapia no es eficaz, constituye un factor de riesgo para mala respuesta al tratamiento; si el segundo tampoco es útil en controlar las crisis, se ha evidenciado que la probabilidad de remisión total disminuye a un 10%. Si tras un tercer fármaco en monoterapia no se logra respuesta, se debería indicar la posibilidad de politerapia.
- La politerapia suele considerarse antes en síndromes epilépticos específicos y con un muy mal pronóstico. Si la politerapia no fuese eficiente, se recomienda volver a la monoterapia que resulto más efectiva al inicio.

Selección del fármaco. Se debe tomar en cuenta, el tipo de epilepsia, la edad, peso, comorbilidades y tratamientos concomitantes. Existen pocos estudios clínicos que están en capacidad de recomendar un fármaco determinado según el síndrome epiléptico en tratamiento de la población infantil. Sin embargo, existen artículos de revisión sobre el tratamiento idóneo de acuerdo a un síndrome epiléptico, recomendado por la ILAE, según los síndromes epilépticos en niños. En general, el ácido valproico se considera de elección en las crisis generalizadas y la carbamazepina en las crisis de focales. La lamotrigina y la oxcarbazepina (evidencia clase A) también son consideradas de elección en crisis focales y mejor toleradas que la anterior (Tirado, 2015)

Tabla 8. Fármacos epilépticos según síndrome electroclínico.

Fármacos epilépticos según síndrome electroclínico				
Epilepsia	Tratamiento 1 ^{er} nivel	Tratamiento 2 ^{do} nivel	Otros tratamientos	FAEs contraindicados
Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas	VPA, LTG, LEV	TPM, CBZ, OXC	ZNS, PB, PRM, CLB, CNZ, PHT	
Epilepsia con crisis focales	OXC, LEV, VPA, CBZ	LCM, LTG, ZNS, TPM	ESL, PRP, CLB, VGB, PHT	
Epilepsia benigna con paroxismos occipitales	CBZ, LMT, OXC, VPA	LEV, TPM		
Epilepsia con puntas centrotemporales	CBZ, VPA	GBP, LEV, OXC, STM		
Epilepsia mioclónica juvenil	TPM, VPA, LMT, CNZ			CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB, VGB, LTG
Epilepsia infantil benigna	CBZ, PHB, VPA			
Síndrome de Dravet	VPA, CLB, TPM, STP	LEV, ZNS, ESM, AZM	CNZ, FBM, corticoides, bromuros, cannabinoides	LTG, CBZ, OXC, ESL, VGB, GBP, TGB, PRG
Ausencias infantiles	VPA, ESM	LTG	ZNS, TPM, LEV, CLB, CNZ, AZM, PRP	CBZ, OXC, ESL, PHT, PB, VGB, TGB, GBP, LCM
Síndrome de Doose	VPA, ESM, LTG, CLB, CNZ	LTG	ZNS, TPM, LEV, CLB, CNZ, AZM, PRM, STM	CBZ, OXC, ESL, PHT, PB, VGB, TGB, GBP, LCM
Encefalopatías epilépticas precoces	Piridoxina, P. Fosfato, B6, PP+ Biotina + Folínico, PB+ CNZ	ZNS, VGB, VPA, TPM, ACTH/Corticoides	LEV, CLB, NTZ, LTG	
Síndrome de West	ACTH, corticoides, VGB, ZNS	TPM, VPA	LEV, LTG, RFM, CNZ, CLB, TGB	
Síndrome Lennox Gastaut	VPA, RFM, CLB, CNZ, TPM, LTG		ZNS, ESM, FBM, PHB, PB, LEV, VGB, ACTH	
Síndrome POCS (punta-onda continua durante el sueño)	VPA, LEV, CLB, CNZ, ESM	Corticoides/ACTH, STM, IGIV	LTG, ZNS, TPM, AZM	PB, PHT, CBZ, OXC, ESL, LCM, VGB, TGB, GBP

AZM: acetazolamida; CBZ: carbamacepina; CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ESM: etosuximida; ESL: Eslicarbamacepina; FBM: felgamato; GBP: gabapentina; IGIV: Inmunoglobulinas; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; LCM: lacosamida; NTZ: nitrazepam; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; PRG: Perampanel; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato sódico; RFM: Rifampicina; STM: Sultiame; STP: Stiripentol; ZNS: Zonisamida.

Modificado: Tirado, P. (2015). Epilepsia en la Infancia y Adolescencia. *Pediatría Integral*, 609-621.

Otros de los problemas, que se debe tomar en cuenta a la hora de determinar el tratamiento farmacológico en la población infantil son: la forma de administración apta para niños (disoluciones líquidas y disolventes granulados), el ajuste por peso, la referencia de fármacos con vida media larga y la necesidad de menos tomas. Debiéndose analizar también uno de los factores más importantes como es la disponibilidad del fármaco en el sistema de salud del Ecuador.

Tabla 9. Fármacos antiepilépticos disponibles en sistema de salud

Fármacos antiepilépticos en cuadro nacional de medicamentos básicos	
Acetazolamida	Gabapentina
Fenobarbital	Inmunoglobulina
Fenitoína	Ácido Valproico
Carbamazepina	
Clonazepam	
Lamotrigina	

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Quito: MSP/CONASA.

Politerapia

El objetivo es mejorar la efectividad del tratamiento, lo que incluye un aumento de la eficacia, de la tolerabilidad y/o de ambos. Entre los criterios propuestos para seleccionar la combinación de Fármacos antiepilépticos podemos mencionar:

- Evitar la posible interacción farmacocinética y tóxica,
- Evitar la sumación de fármacos, con especial efecto sedativo
- Utilizar al menos un Fármaco de amplio espectro, especialmente cuando existen múltiples tipos de crisis.

Todos los fármacos puede producir neurotoxicidad, síntomas entre los cuales se incluyen: mareo, somnolencia, alteración cognitiva y comportamental, ataxia y diplopía. Las reacciones idiosincrásicas son impredecibles y, entre ellas, se puede mencionar: rash, síndrome de Steven Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica y fallo hepático. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que un fármaco antiepiléptico produzca agravamiento de las crisis. La politerapia tiene mayor riesgo de desarrollar efectos adversos por interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, además de posibles efectos aditivos.

En el seguimiento del tratamiento, el EEG, pruebas analíticas sanguíneas y dosificación de niveles de fármaco en sangre no debe realizarse de forma protocolizada, sino, en función de cada caso y siempre en busca del bienestar del niño (Tirado, 2015).

2.6.2. Dieta cetogénica (DC)

La DC es una opción de tratamiento en las epilepsias refractarias, utiliza alto contenido en grasas, adecuado en proteínas (1g/kg) y bajo en hidratos de carbono, produciendo un estado similar al del ayuno. Debe ser aplicada de forma multidisciplinaria, con la supervisión del médico y el nutricionista. (Targas, 2014)

Se ha visto efecto favorable en la epilepsia refractaria infantil, aproximadamente, el 50 % tiene una reducción del 50 % de sus crisis epilépticas dentro de 3-6 meses. En el consenso de expertos del 2009, sugieren que la DC debe considerarse en el tratamiento de las epilepsias refractarias, después del uso de 2 o 3 Fármaco. La evidencia sugiere que la DC es mejor que el uso de un tercer o cuarto Fármaco (50% posibilidades de una reducción de más del 50% de crisis versus el 30% para un Fármaco adicional (Ministerio de Salud de Chile, 2014)

Tabla 10 .Contraindicaciones específicas para dieta cetogénica

Deficiencia primaria de carnitina
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II
Deficiencia de carnitina translocasa
Porfirias
Defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos
Deficiencia de piruvato carboxilasa

Targas, E. (2014). *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Sao Paulo: Leitura Medica Ltda.

Dietas alternativas:

1. Dieta de triglicéridos de cadena media (MCT): con un efecto similar a la dieta cetogénica tradicional, donde el suplemento de MCT, sustituye los ácidos grasos de la DC tradicional. No existe diferencia en eficacia y tolerabilidad con la relación a DC tradicional.

2. Dieta modificada de Atkins: es una alternativa, especialmente cuando la supervisión estricta de la dieta no es posible, similar a DC, pero puede ingerir proteínas, calorías y líquidos sin restricción. Se restringen los carbohidratos. Hay sólo un estudio randomizado, que muestra efectos similares a la DC tradicional con un 52% de reducción de más del 50% de crisis y 10% libre de crisis. Efectos adversos: pérdida de peso, constipación, hipercolesterolemia, aumento del nitrógeno ureico.

3. Dieta de índice glicémico bajo: menos restrictiva que las anteriores, permite 40 a 60 gramos de carbohidratos al día. Pero el tipo de carbohidratos es importante, sólo carbohidratos de índice glicémico bajo 50. Alcanzan una relación 1:1 de grasas: proteínas+ carbohidratos. No existen estudios randomizados. Entre un 40 y 53% de los niños con epilepsia presentarían una reducción de crisis de mayor al 50% (Ministerio de Salud de Chile, 2014)

2.6.3. Inmunoterapia:

Puede ser beneficioso en la encefalitis de Rasmussen, Autoinmune y algunas encefalopatías epilépticas como el síndrome de Landau Kleffner y el status epiléptico eléctrico del sueño lento.

2.6.4. Tratamiento hormonal:

Se ha demostrado la eficacia del uso de corticoides o ACTH en el tratamiento del Síndrome de West, en el tratamiento de la encefalitis de Rasmussen, en el síndrome de Landau-Kleffner y su variante punta-onda durante el sueño (Ministerio de Salud de Chile, 2014).

2.6.5. Tratamiento quirúrgico.

- Indicaciones principales:

- a) Epilepsias refractarias con mala calidad de vida.
- b) Crisis de origen focal. El foco epileptógeno debe hallarse en una zona reseccable, valorando el riesgo-beneficio, en relación a secuelas neurológicas.

- Técnicas más usadas:

- a) Lesionectomía: resección de la zona cortical epileptógena.
- b) Hemisferectomía funcional (en síndromes hemisféricos: Sturge-Weber, hemimegalencefalia, encefalitis de Rasmussen).
- c) Callosotomía (en crisis atónicas o tónicas incontrolables).
- d) Transecciones subpiales múltiples (desconexión transcortical si la zona epileptógena no es reseccable o implica pérdidas funcionales importantes, como el córtex perisilviano).

2.6.6. Terapia de estimulación del nervio vago.

Constituye un componente importante del enfoque terapéutico para la epilepsia refractaria bien documentada, en pacientes que no son candidatos para cirugía o cuyas convulsiones no mejoraron sustancialmente luego de una cirugía previa.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA,) aprobó la terapia de estimulación de nervio vago (VNS) como tratamiento complementario para adultos y adolescentes mayores de 12 años cuyas crisis focales fueron refractarias a medicamentos anticonvulsivos. Esta indicación se sustentó en dos ensayos aleatorios pivotaes en este tipo de población. En Europa, sin embargo se ha aprobado, sin restricciones por edad, como terapia complementaria para pacientes con trastornos epilépticos determinado por crisis focales (con o sin generalización secundaria) o crisis generalizadas que son refractarias a los medicamentos anticonvulsivos.

Su efectividad no parece variar de manera significativa en relación con la edad, comorbilidad neurológica, causa de la epilepsia, zona epileptógena, o síndrome epiléptico. La identificación de los factores que predicen con exactitud una respuesta clínica a estimulación de nervio vago, no ha sido fácil de determinar. Aunque la VNS es efectiva para las convulsiones que se originan en cualquier lóbulo cerebral cerebro. Un estudio reporta las crisis convulsivas originadas en los lóbulos frontales responden mejor que las que surgen la región temporal. Otros estudios han sugerido que podría ser más efectiva en pacientes que han tenido epilepsia por un período de tiempo más corto y en pacientes con convulsiones que inician luego del año de edad. En este aspecto es necesario estudios clínicos que nos ayuden a aclarar estas afirmaciones. (Schachter, 2018).

En un estudio publicado y realizado con 41 niños (edad promedio 11 años, y un rango que va desde 3 a 17 años), la mayoría con epilepsia focal intratable, fueron asignados al azar a estimulación de alto rendimiento versus estimulación de bajo rendimiento (control) y seguidos durante 20 semanas. Al final de la fase de tratamiento aleatorio ciego, la proporción de pacientes que lograron una reducción del 50 por ciento o mayor en la frecuencia de las crisis fue similar entre los grupos (16 por ciento en el grupo de alta estimulación versus 21 por ciento en el grupo de baja estimulación). Después de una fase complementaria no cegada de 19 semanas durante la cual 34 niños recibieron estimulación de alto rendimiento, el 26 por ciento de los pacientes logró una reducción del 50 por ciento o más en la frecuencia de las crisis, el 94 por ciento de los padres o tutores informaron efectos positivos cualitativos del tratamiento (Schachter, 2018).

Contraindicaciones

- Trastornos de la conducción cardíaca, dado el potencial de la conducción eferente a través del nervio vago, especialmente en lado el derecho, podría empeorar las anomalías de la conducción cardíaca.
- Apnea del sueño. Antes de la implantación, se deben descartar esta patología.

Existen informes que sugieren que las válvulas de derivación programables serían afectadas por el uso del imán VNS, por lo que debería evitarse en personas con derivaciones programables (Schachter, 2018).

Efectos secundarios y complicaciones

- Ronquera
- Dolor de garganta
- Tos
- Falta de aliento
- Hormigueo
- Dolor muscular
- Infección del lugar de implantación
- Bradicardia
- Parálisis de cuerdas vocales
- Aspiración

(Schachter, 2018)

CAPITULO III

3. METODOLOGIA

3.1 JUSTIFICACION

La epilepsia esta reportada como una de las entidades neurológicas de afectación crónica más relevantes. Son portadoras personas de la diferentes edades y regiones del mundo, y su característica es evidenciada por presencia de crisis de forma recurrente, sus causas son diversas. Sin embargo, tan solo en la mitad de los casos se puede determinar su etiología. Según la OMS (2014) alrededor de 50 millones de personas tienen epilepsia; de ellos, se cree que alrededor el 75% pertenecen a países de ingresos bajos o medianos. Se ha determinado que cada año se registran 2,4 millones de casos nuevos. Además, según reportes bibliográficos se puede conocer que alrededor del 60% de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento adecuado pese a ser este altamente eficaz.

Muchas trabas entorpecen el acceso adecuado a la medicación, a menudo su precio es sumamente elevado. En el cuadro básico de medicamentos constan generalmente medicamentos de primera línea, pero ello de ninguna manera garantiza su disponibilidad en los centros de atención de salud pública. OMS (2015) Un análisis donde se evalúa la disponibilidad, el precio y la asequibilidad de los medicamentos antiepilépticos en los hospitales públicos y los centros de atención primaria, basado en encuestas a 46 estados miembros se calculó que el promedio de disponibilidad de los medicamentos; carbamazepina y la fenitoína genéricas eran, respectivamente, 4,95 y 17,50 veces superiores a los precios de referencia internacional. En estos países, los funcionarios públicos peor pagados habrían de gastar su sueldo entre 1,1 y 2,6 días para pagar el suministro de fenitoína de un mes; la cifra equivalente para la carbamacepina era de entre 2,7 y 16,2 días de sueldo.

Cuando hablamos de la edad pediátrica se observa gran incidencia, aproximadamente el 80% de los pacientes con el tratamiento farmacológico son capaces de controlar sus crisis y mantener calidad de vida adecuada. Sin embargo un 20% de pacientes a pesar del tratamiento farmacológico adecuado, presentan resistencia al tratamiento farmacológico. La incidencia real de epilepsia refractaria en la infancia a nivel mundial aún no es conocida, las cifras varían considerablemente de unas publicaciones a otras. El conocimiento inadecuado de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica, sumado a la escasez de bibliografía en nuestro medio, crea la necesidad de estudios que informen nuestra realidad y que permita establecer nuevas pruebas diagnósticas y estrategias terapéuticas eficaces.

En la epilepsia refractaria, el bienestar general está afectado; no sólo por la frecuencia de las crisis, también por otros factores, como el número de fármacos que recibe y sus efectos adversos, los múltiples controles, el acceso al personal médico, necesidad de hospitalizaciones y procedimientos médicos. En el caso de los niños y adolescentes se suma la necesidad de atención por familiares o cuidadores remunerados. El Paciente requerirá de ciertas atenciones y cuidados especiales, y por lo tanto un esfuerzo adicional de los distintos miembros del grupo familiar, estructurándose una rutina diaria en función de sus demandas, lo que lógicamente puede afectar el bienestar familiar.

Las crisis refractarias perjudican la calidad de vida del paciente. El mal control se asocia a probabilidad de accidentes, lesiones físicas, trastornos psiquiátricos, deterioro cognitivo progresivo, mal rendimiento escolar, estigma y exclusión social. La tasa de mortalidad es 2 o 3 veces superior a la población general.

En consecuencia con lo expuesto, en relación con una patología crónica y cuando es refractaria con repercusiones importantes en el aspecto socio-económico, que afectan negativamente sobre la calidad de vida del individuo y su entorno familiar. Se debe ahondar los esfuerzos de todos los agentes involucrados en el sistema de salud, para tratar de mejorar la calidad de vida. Por lo que el presente trabajo tiene el objetivo fundamental, de conocer parte de la realidad de nuestro país y tratar de aportar conocimientos sobre los factores de riesgo relacionados con epilepsia refractaria, de tal manera optimizar en un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACION

3.2.1. Planteamiento del problema.

La epilepsia es una patología de alta incidencia en la edad pediátrica, existe un porcentaje de pacientes, que presentan resistencia al tratamiento. Debido definiciones no estandarizadas y errores en el diagnóstico, hay ciertos aspectos: como los factores de riesgo que no han sido estudiados con profundidad. Por lo que el presente trabajo está orientado a determinar los principales factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria. A su vez ofrece la oportunidad de adquirir sólidos conocimientos en el ámbito medico profesional para, diagnosticar, de forma adecuada y oportuna, y direccionar de forma adecuada al paciente pediátrico.

3.2.2. Pregunta de investigación.

- Son los antecedentes familiares, edad de inicio, etiología, tipo y alteraciones en los estudios de EEG y neuroimagen, factores de riesgo para epilepsia refractaria, en pacientes menores de 18 años de edad que acuden al servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2018?

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. Objetivo general

- Determinar los principales factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en pacientes menores de 18 años atendidos en consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín

3.3.2. Objetivos específicos

- Identificar si la presencia de alteraciones electroencefalográficas y de neuroimagen, están asociadas con el desarrollo de epilepsia refractaria.
- Evaluar si las características semiológicas (tipo de crisis) y la edad de inicio están relacionadas con el desarrollo de epilepsia refractaria.
- Conocer la etiología más frecuentemente asociada con el desarrollo de epilepsia refractaria.
- Determinar si existe relación entre antecedentes familiares con el desarrollo de epilepsia refractaria.
- Determinar el tratamiento antiepiléptico utilizado, y estimar su costo económico.

3.4. HIPOTESIS

- Los principales factores de riesgo tales como; edad menor de un año de inicio de las crisis, antecedentes familiares, crisis epiléptica focal, etiología, alteraciones reportadas en estudio de neuroimagen y alteraciones electroencefalográficas, están asociadas con el desarrollo de epilepsia refractaria.

3.5. MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Naturaleza de la Variable	Indicador	Escala
Alteraciones electroencefalo-grafica	Alteración en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral registrado en el EEG.	Categórica	1=Sin alteración 2=Alteraciones focales. 3=Alteraciones Multifocales 4= Alteraciones en un hemisferio 3=Alteraciones Generalizadas.	Nominal
Alteraciones en el estudio de imagen cerebral	Alteraciones en la morfología del sistema nervioso central reportadas en las técnicas de Neuroimagen.	Categórica	1=Alteraciones estructurales (agenesia, hipoplasia, trastorno del desarrollo cortical, multiquistes, hipodensidad, tumor, posinfecciosa, vascular). 2= Atrofias (difusa, focal, leucoatrofia). 3= Cavidades (hidrocefalia, quistes, porencefalia). 4= Lesiones mixtas.	Nominal
Edad	Tiempo de vida del paciente expresado en años	Continua	1=Lactante (1 mes hasta 2 años) 2=Prescolar (2 años a 5 años) 3=Escolar (6 años a 11 años) 4=Adolecente (11años a 18	Proporción

			años)	
Edad de inicio de epilepsia	Tiempo de inicio de la enfermedad expresado en años	Continua	1=Lactante (1 mes hasta 2 años) 2=Prescolar (2 años a 5 años) 3=Escolar (6 años a 11 años) 4=Adolecente (11años a 18 años)	Proporción
Tipo de crisis epiléptica	Clasificación semiológica de las crisis convulsivas.	Categórica	1=Focal 2=Generalizada 3=Focal y generalizada 4=Desconocida	
Etiología de epilepsia	Causa definitiva, probable de la epilepsia refractaria	Categórica	1= Genético 2=Estructural 3=Metabólico 4=Inmune 5=Infecciosa 6=Desconocido	Nominal
Sexo	Genero expresado en masculino o femenino	Categórica	1=Masculino 2= Femenino	Nominal
Antecedentes familiares	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos	Categórica	1=1er grado (Padres-Hijo) 2=2do grado (Abuelos-Hermanos) 3=3er grado (Tíos-Bisabuelos) 4.-Ninguno	Nominal
Tratamiento antiepiléptico	Fármaco, sustancia o procedimiento destinado a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos	Categórica	1.=Farmacológico -Monoterapia (Un fármaco) -Politerapia (dos o más fármacos) 2=Dieta cetogénica 3=Inmunoterapia 4=Hormonal	Nominal

			5= Estimulación del nervio vago 6=cirugía -Lesionectomía -Hemisferecto- mía Funcional -Callosotomía -Transecciones Subpiales Múltiples	
--	--	--	---	--

3.6. MUESTRA

El universo está constituido por 745 pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín, durante el periodo 2017 -2018.

La muestra estuvo constituida por 89 s pacientes que cumplen criterios de la ILAE. Para diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento. (Referencia cuadro 2)

3.7. TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio de corte transversal descriptivo observacional, se realizó el cálculo del OR, para determinar el riesgo asociado a epilepsia refractaria.

3.8. RECOLECCION DE DATOS

La información se recolectó de las historias clínicas en el sistema informático AS400 de 745 pacientes atendidos en consulta externa de neurología pediátrica en el periodo comprendido entre; enero 2017 a diciembre del 2018.

3.9. ASIGNACION Y SELECCION DE LA MUESTRA

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín, que cumplan criterios de la ILAE para diagnóstico de epilepsia refractaria, durante el periodo 2017 -2018.

3.10. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

3.10.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el estudio son:

- Paciente con diagnóstico de epilepsia refractaria según criterio de ILAE (Referencia. Cuadro 2. Definición de epilepsia refractaria. ILAE)
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes atendidos en consulta externa de Neurología Pediátrica durante periodo: enero 2017 a diciembre 2018.

3.10.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el estudio son:

- Pacientes que no cumplan criterio de la ILAE (Referencia. Cuadro 2) para diagnóstico de epilepsia)
- Paciente que no tenga adecuada adherencia al tratamiento.
- Pacientes atendidos en el servicio de urgencias pediátricas
- Pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría.
- Historia clínicas incompletas en el sistema AS400.
- Pacientes mayores de 18 años.

3.11. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Los datos recolectados fueron ingresados en una matriz de Excel para depurar toda la información. Posterior a esto, se exporto la base de datos al programa IBM SPSS versión 24.0 para el análisis de variables.

Para las variables descriptivas se calculó; porcentajes. Para las variables comparativas se calculo el OR, con un índice de confianza del 95%.

3.12. ASPECTOS BIOETICOS

El presente estudio no es intervencional, por ende no representa riesgos para el paciente. La investigación siguió los principios del Código Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas de Investigación. La información del paciente fue manejada bajo número de historia clínica, guardando la confidencialidad y respeto por el paciente. La data sensible no será divulgada sin autorización del paciente.

3.13. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.13.1. Recursos necesarios

RECURSOS	DESCRIPCION	COSTO /DOLARES
RECURSOS HUMANOS	INVESTIGADOR	
	DIRECTOR DE TESIS	
	ASESOR METODOLOGICO	
RECURSOS MATERIALES	MATERIALES DE OFICINA	50
	COMPUTADORA	30
	INTERNET	60
	IMPRESIONES	100
	COPIAS	30
RECURSOS FINANCIEROS	TRANSPORTE	50
	ALIMENTACION	75
		TOTAL: 395

Los gastos del presente trabajo de investigación serán financiados por el autor.

3.14. CRONOGRAMA

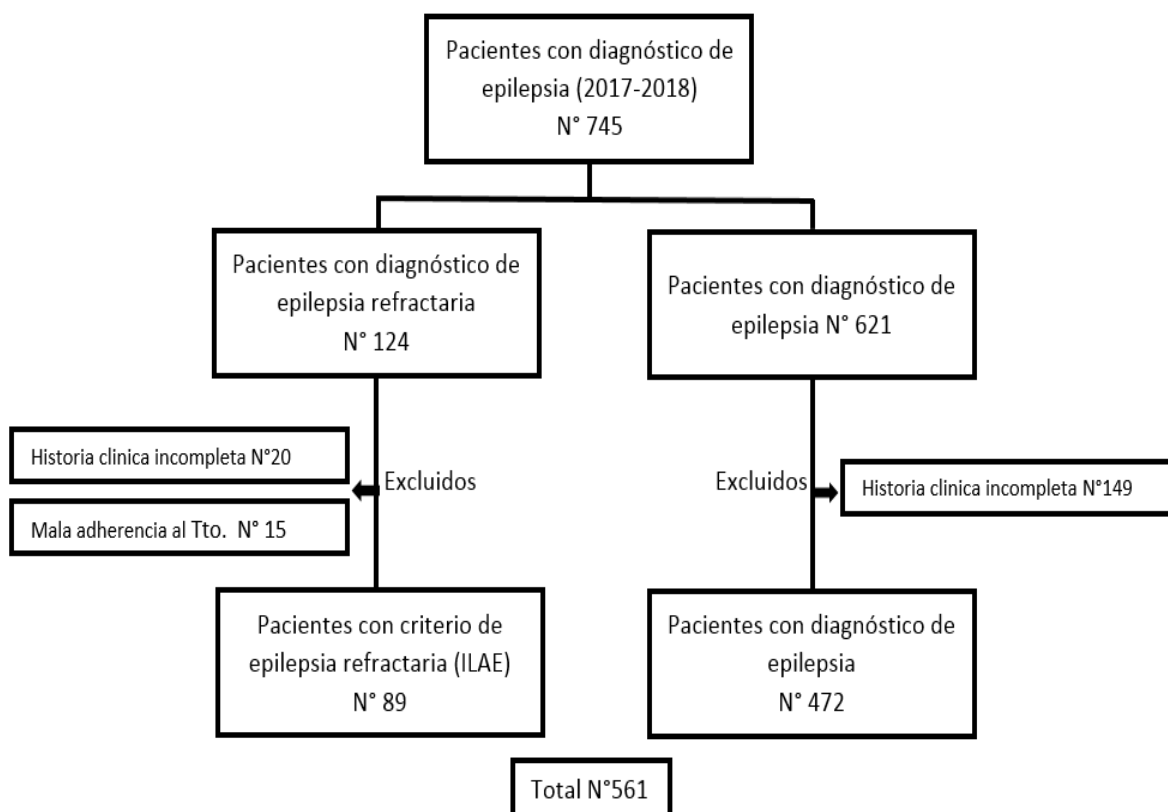
ACTIVIDAD	MESES			
	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elaboración del Protocolo de Investigación				
Aprobación del Protocolo de investigación				
Recolección de datos				
Análisis de datos				
Elaboración del reporte final				
Defensa Final				
Publicación				

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1 Tamaño de la Muestra

Ilustración 2. Tamaño de la muestra



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El universo estuvo constituido por 745 pacientes con diagnóstico de epilepsia que fueron atendidos en consulta externa de neurología pediátrica durante el periodo 2017-2018, se revisaron todas las historias clínicas en el sistema AS400 y se identificaron 124 pacientes con diagnóstico reportado en la historia clínica de epilepsia refractaria al tratamiento; de los mismos, 35 pacientes no cumplen criterios de inclusión: 20 por historia clínica incompleta (falta de reportes en estudios de imagen, electroencefalografías, no fue factible determinar el periodo libre de crisis) y 15 por mala adherencia al tratamiento.

La población objeto del estudio son los 89 pacientes que cumplieron con criterios de la ILAE para diagnóstico de epilepsia refractaria; para determinar asociación estadística con factores de riesgo (edad de inicio, antecedentes familiares, alteraciones electroencefalográficas, alteraciones de neuroimagen, etiología) se incluyó a 472 pacientes con diagnóstico de epilepsia.

Los 89 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria corresponden a una prevalencia de 11.9% de los pacientes atendidos en el HECAM

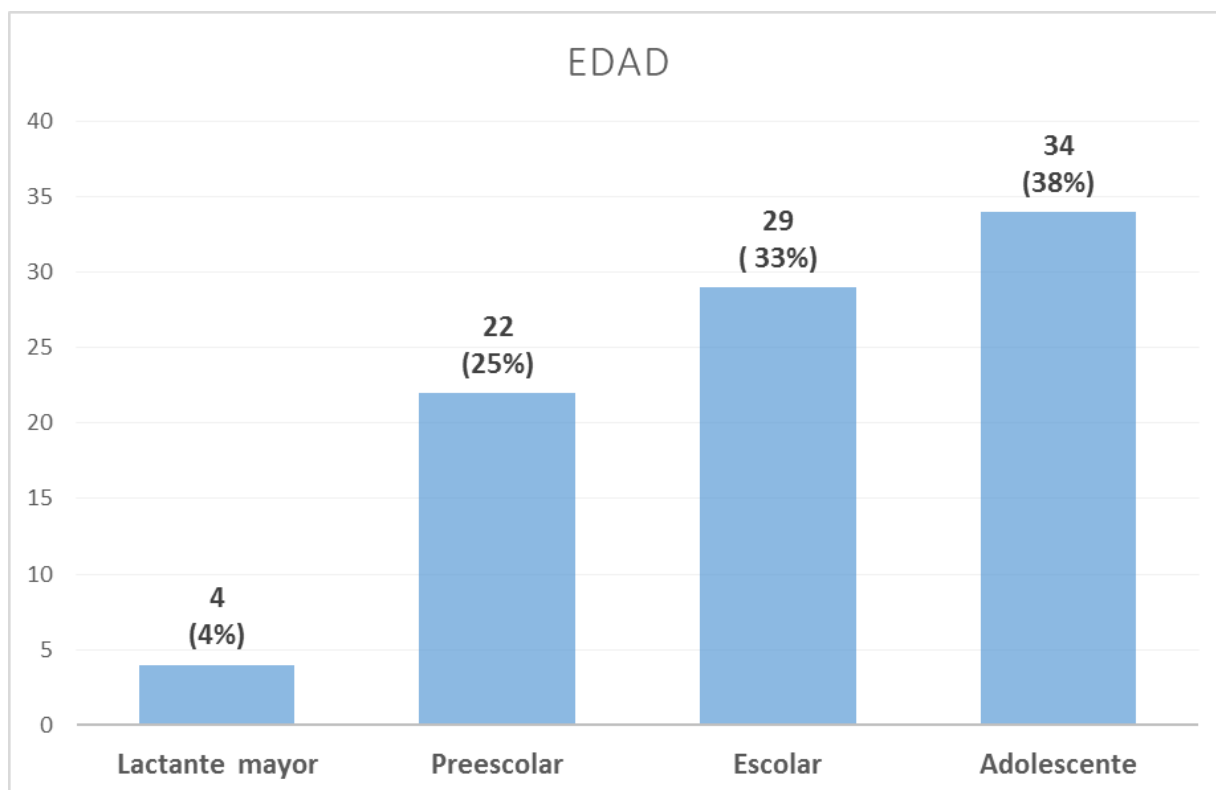
4.2 Aspectos Demográficos

4.2.1 Distribución según sexo.

De los 89 pacientes que cumplieron criterios de la ILAE para diagnóstico epilepsia refractaria, 45 (50.5%) pacientes fueron de sexo femenino y 44 (49.5%) pacientes de sexo masculino.

4.2.2 Distribución según edad.

Ilustración 3. Distribución de pacientes con epilepsia refractaria según edad.



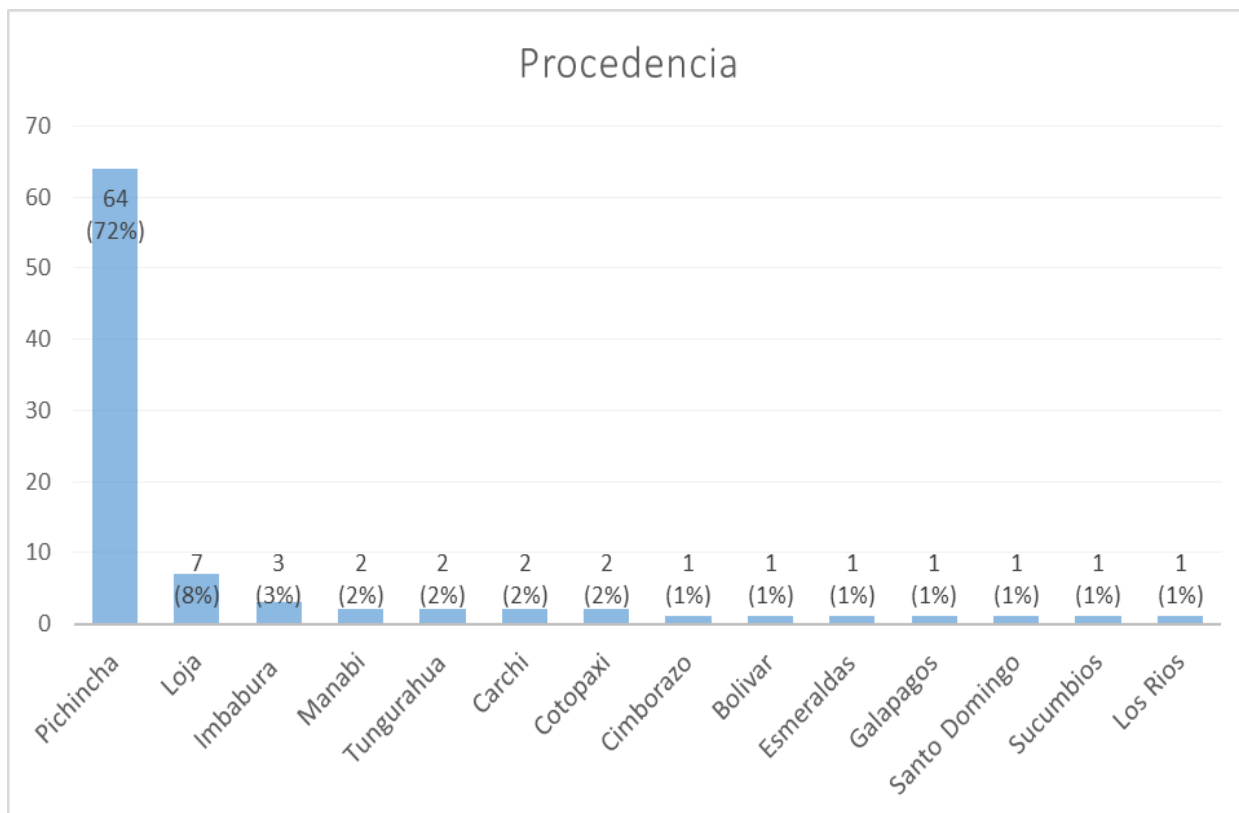
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El grupo etario más predominante según distribución de edad al momento del estudio fueron los adolescentes con 34 (38%), y los menos frecuentes son los lactantes mayores con 4 (4%) pacientes.

4.2.3 Distribución según procedencia.

Ilustración 4. Distribución de pacientes con epilepsia refractaria según procedencia.



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

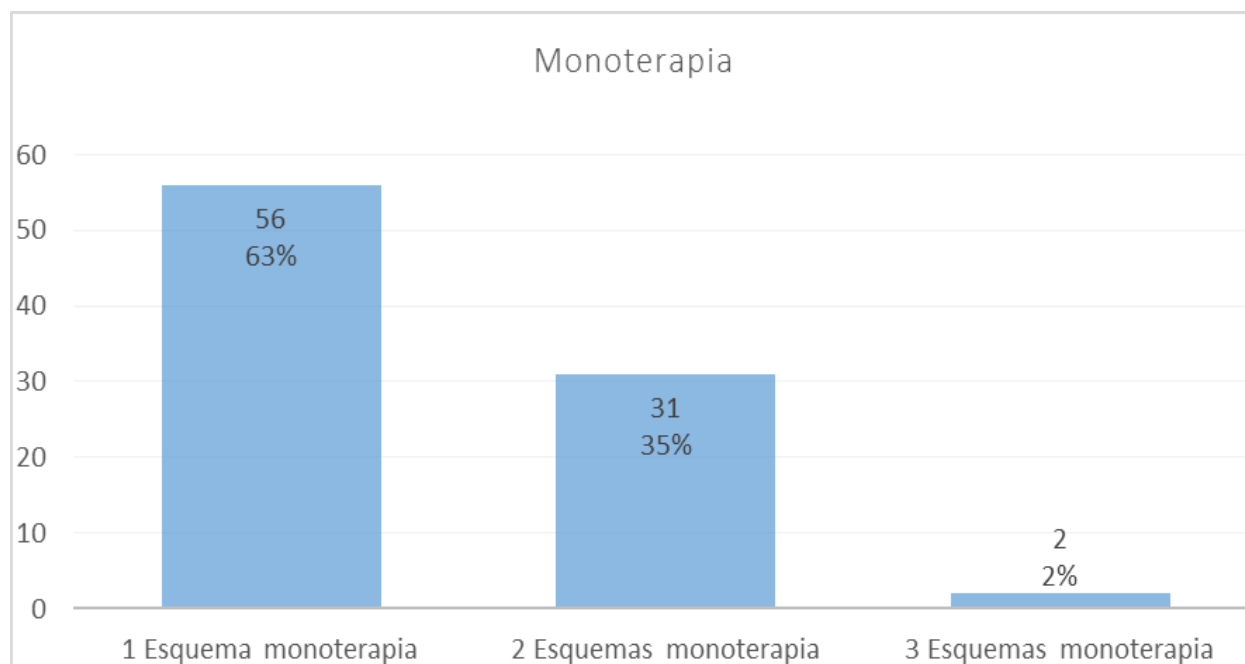
Elaboración: Pedro Cuji.

Por la procedencia se reportan 14 provincias, siendo la mayoría pertenecientes a la provincia de Pichincha, con 64 pacientes que corresponde al 72% de la muestra,

4.3 CRITERIOS PARA EPILEPSIA REFRACTARIA.

4.3.1 Fracaso a fármaco antiepiléptico en monoterapia

Ilustración 5. Fracaso a fármacos antiepilépticos en monoterapia.



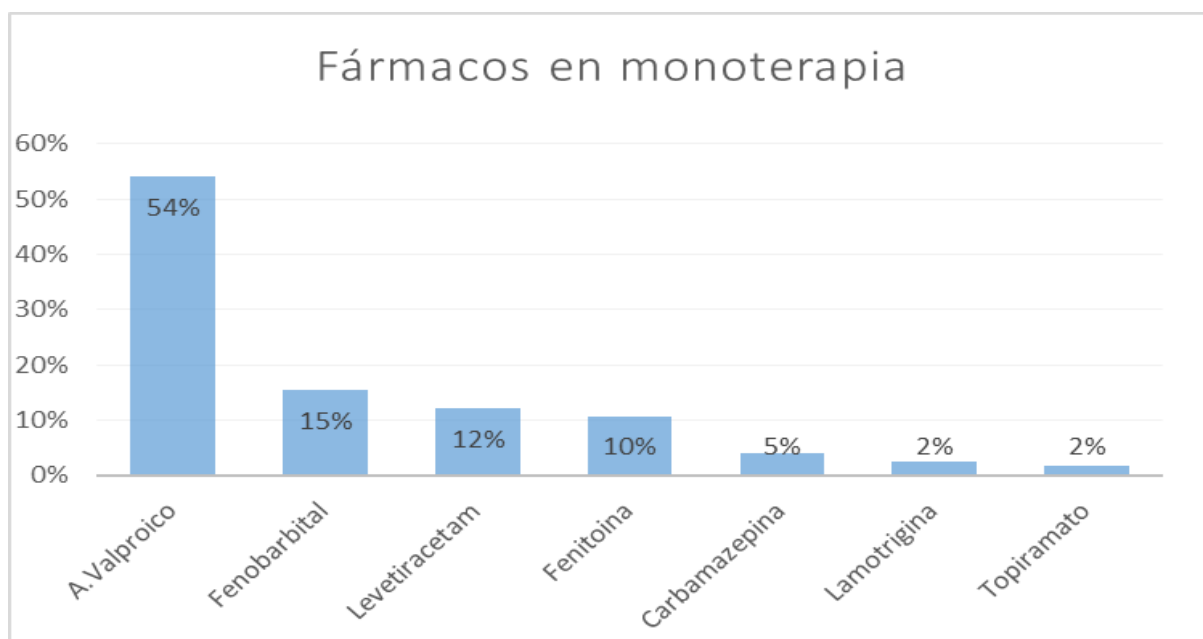
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

La ILAE, define la epilepsia refractaria como «aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis.

De 89 (100%) pacientes, 56 presentaron fracaso farmacológico con un esquema de monoterapia, 31 con dos esquemas de monoterapia y 2 con tres esquemas de monoterapia.

Ilustración 6. Fármacos antiepilépticos utilizados en monoterapia.



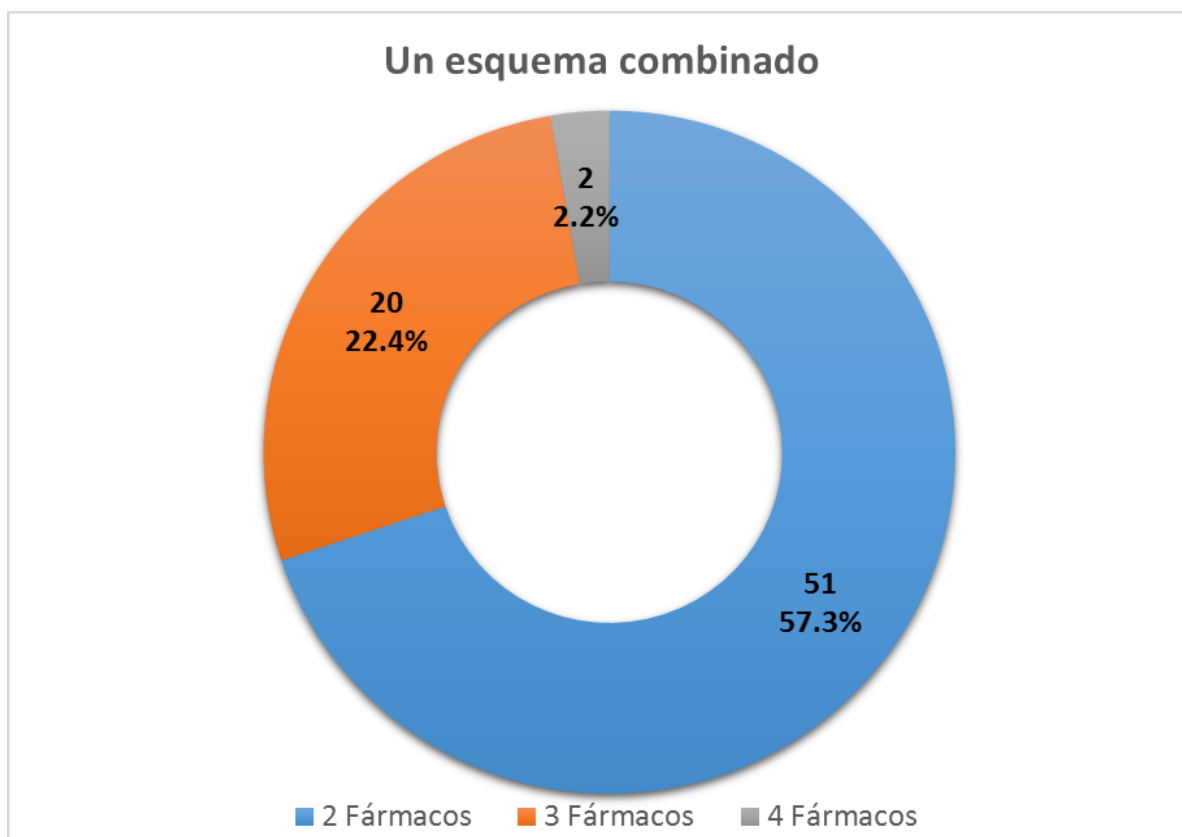
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El ácido Valproico fue el fármaco que presentó mayor fracaso terapéutico para tratamiento de epilepsia refractaria con 54% de los casos. De un total de 124 esquemas en monoterapia que se utilizaron.

4.3.2 Fracaso de terapia antiepiléptica en esquema combinado.

Ilustración 7. Fracaso de terapia antiepiléptica en pacientes con epilepsia refractaria con un esquema combinado.



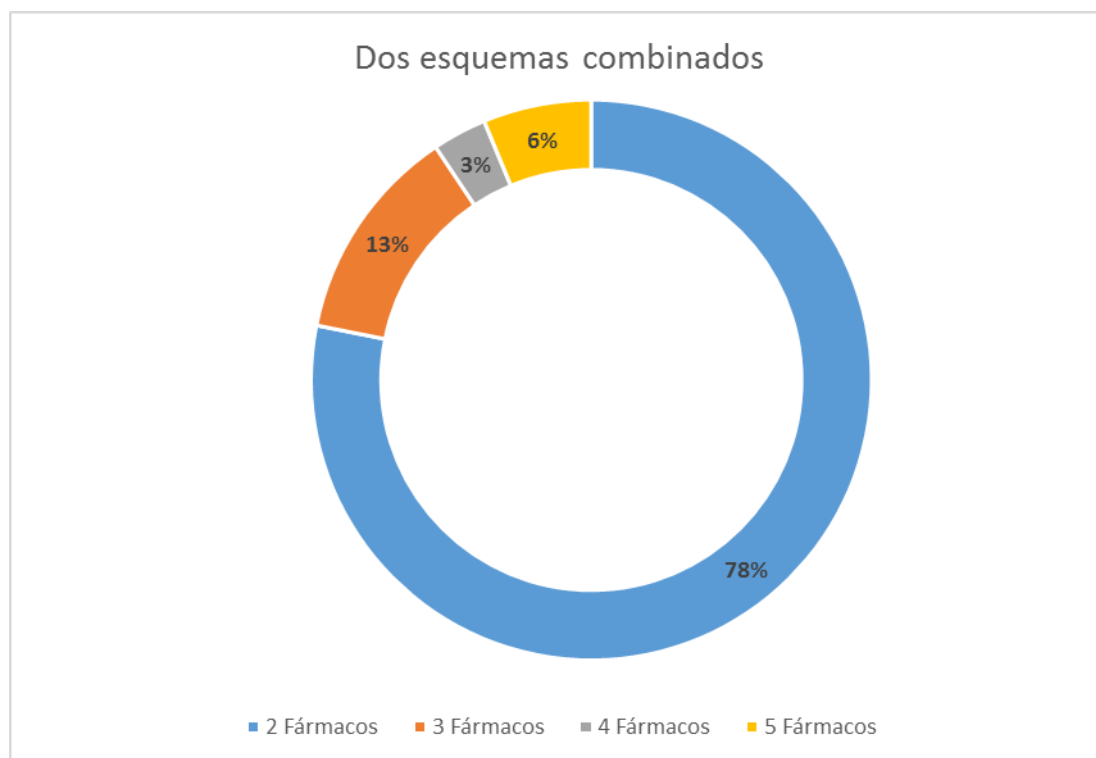
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

La terapia combinada esta constituida por dos o más fármacos antiepilépticos utilizados en un esquema de tratamiento para lograr la ausencia mantenida de las crisis. Del total de 89 (100%) pacientes. 73 (82%) pacientes recibieron un solo esquema de terapia combinada y 16 (18%) pacientes recibieron 2 esquemas de terapia combinada

Los 73 pacientes que recibieron un solo esquema combinado fueron: 51 (57.3%) pacientes con terapia de dos fármacos, 20 (22.4%) pacientes con terapia de tres fármacos y 2 (2.2%) con terapia de cuatro fármacos.

Ilustración 8. Fracaso de terapia antiépiléptica en pacientes con epilepsia refractaria con dos esquemas combinados.

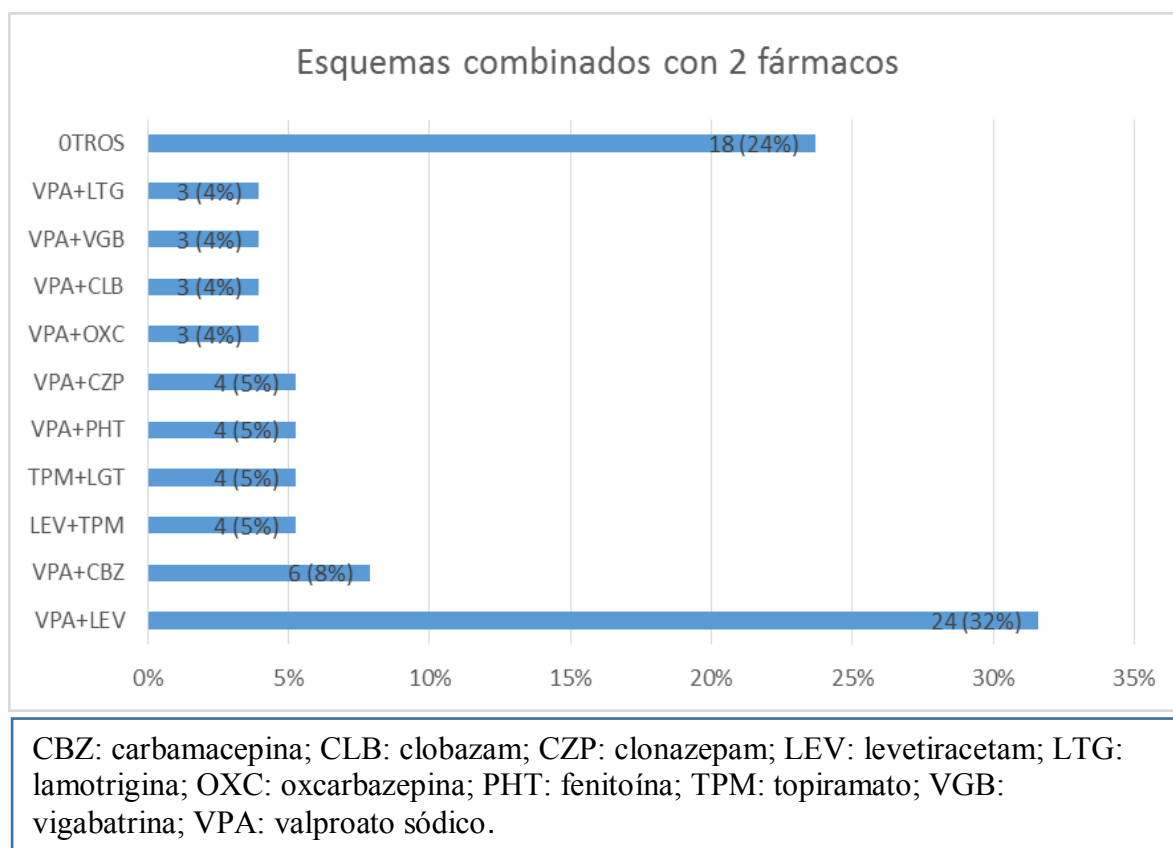


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

16 (18%) pacientes recibieron terapia farmacológica antiépiléptica con dos esquemas combinados, dando un total de 32 esquemas combinados; 25 esquemas en terapia con dos fármacos, 4 esquemas en terapia con tres fármacos, 1 esquema en terapia con cuatro fármacos y 2 esquemas de cinco fármacos.

Ilustración 9. Descripción de esquemas antiepilépticos combinados con 2 fármacos.



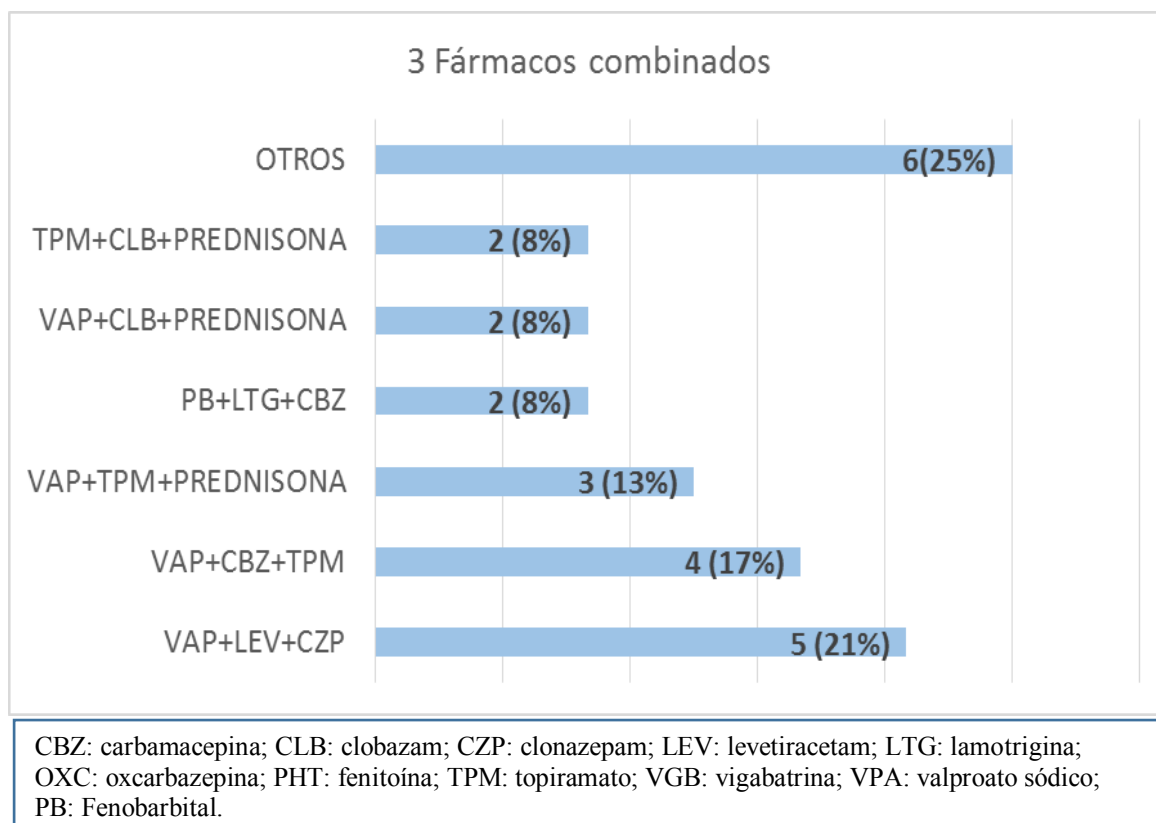
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Un total de 76 tratamientos farmacológicos antiepilépticos en combinaciones de dos fármacos fueron utilizados, siendo la combinación Acido Valproico + Levetiracetam la más frecuente.

Es importante mencionar que 3 pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina y 2 pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona; Los mismos que son portadores del Síndrome de Lennox-Gastaut.

Ilustración 10. Descripción de esquemas antiepilépticos combinados con 3 fármacos.



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

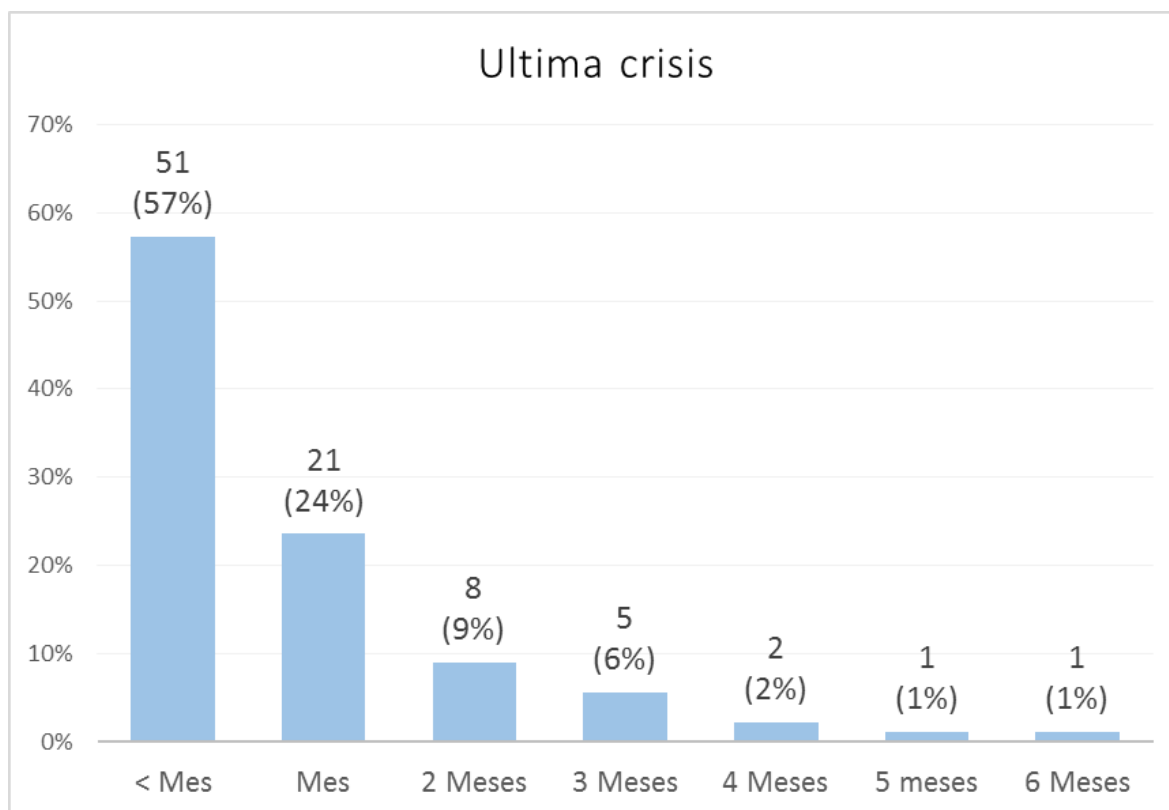
Elaboración: Pedro Cuji.

Un total de 24 tratamientos farmacológicos antiepilépticos en combinaciones de tres fármacos fueron utilizados, siendo la combinación Acido Valproico + Levetiracetam + Clonazepam la más frecuente con 5 tratamientos.

Además se utilizaron 3 esquemas terapéuticos combinados de cuatro fármacos (Levetiracetam+ Topiramato+ Oxcarbazepina+ Clobazam; Acido Valproico+ Fenobarbital + Prednisona+ Clonazepam; Acido Valproico+ Lamotrigina+ Prednisona+ Clobazam) y 2 esquemas terapéuticos combinados de cinco fármacos (Ácido Valproico+ Levetiracetam + Lamotrigina+ Prednisona+ Clonazepam; Levetiracetam+ Topiramato+ Lamotrigina + Prednisona+ Clobazam).

4.3.3 Periodo de ausencia mantenida de la Crisis

Ilustración 11. Pacientes con epilepsia refractaria según tiempo de última crisis



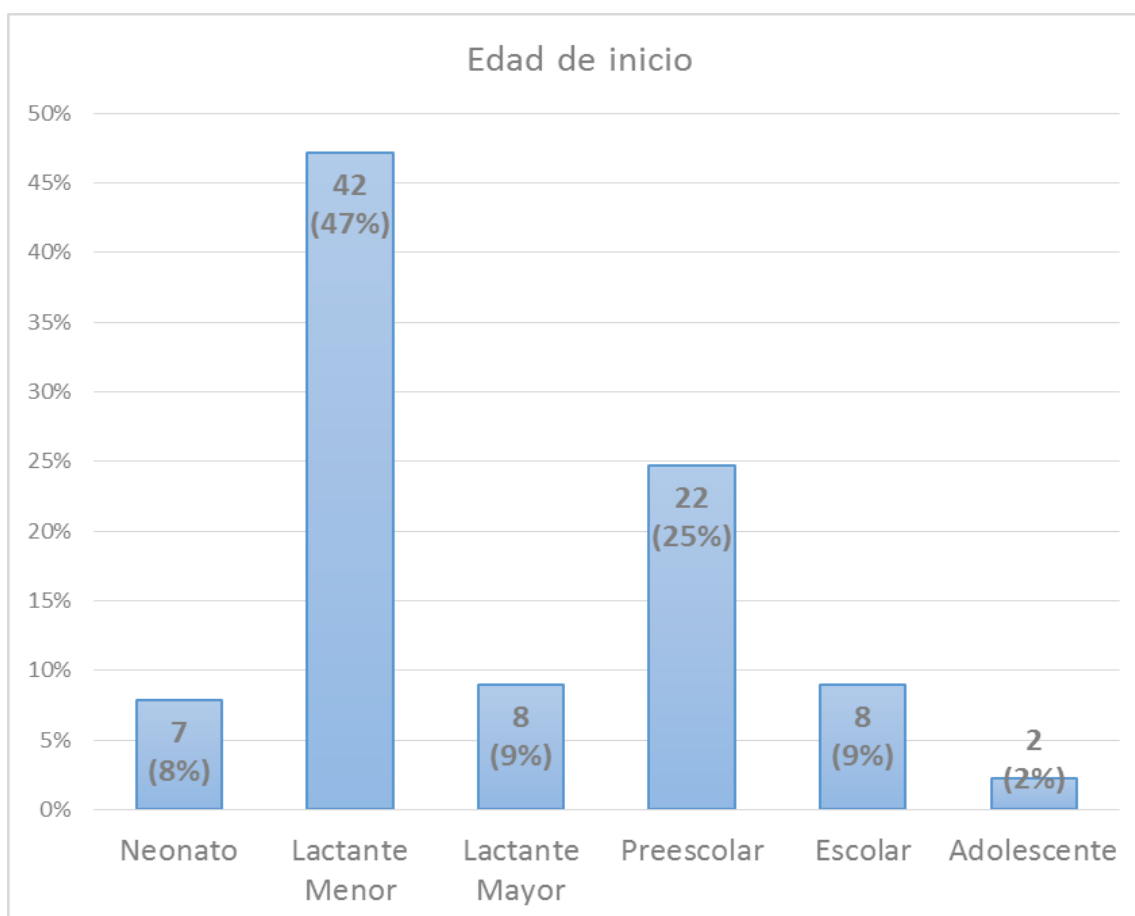
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de la muestra (89 pacientes), 51 (57%) pacientes reportaron un evento convulsivo dentro del último mes; de los cuales presentan crisis diarias 30 pacientes, crisis hace una semana 14 pacientes, hace 2 semanas 6 pacientes y hace 3 semanas 1 paciente. 21 (24%) pacientes reportan crisis hace un mes, los 17(19%) pacientes restantes que han presentado su último evento convulsivo se reparten entre los 2 meses hasta los 6 meses, como se puede observar en la gráfica.

4.4 Edad de Inicio de las Crisis

Ilustración 12. Pacientes con epilepsia refractaria según edad de inicio de crisis.



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

En relación a la edad de inicio de las crisis, los grupos etarios de mayor prevalencia son los menores de un año de edad con 49 (55%) pacientes, 22 (25%) preescolares, y los de menor prevalencia son los adolescentes con 2 (2%) pacientes.

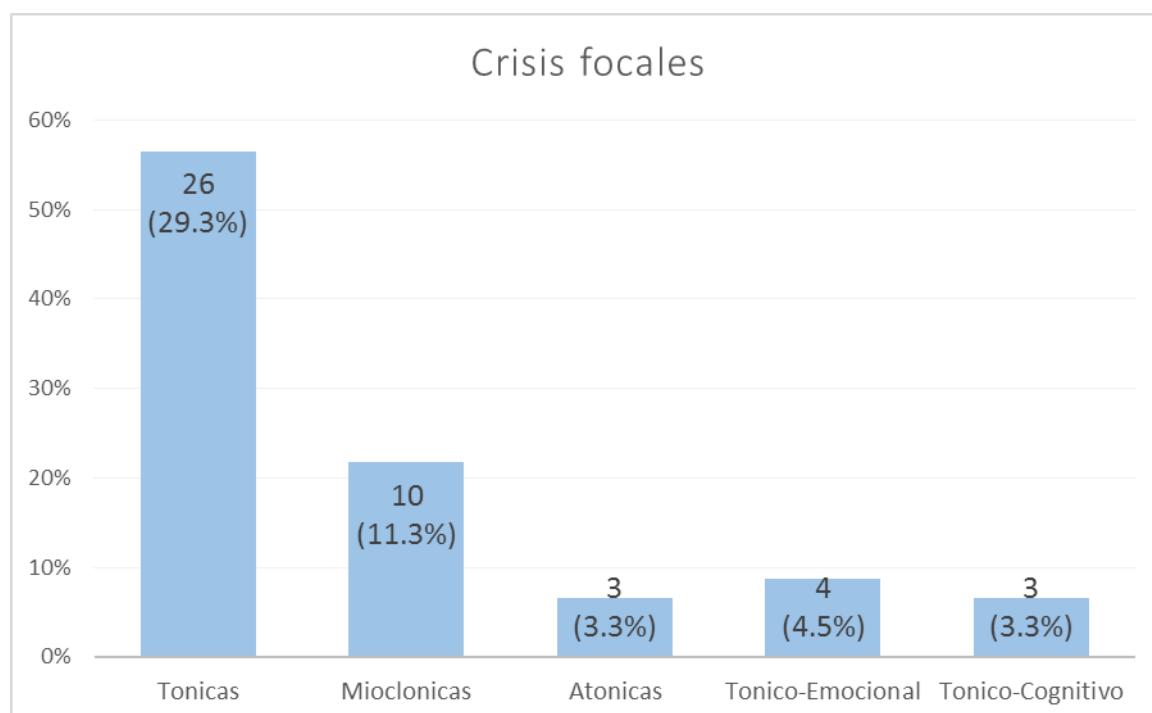
4.5 Antecedentes Familiares

Del total de la muestra, 3 (3.3%) pacientes registran antecedentes familiares de epilepsia; 2 pacientes con antecedentes de tercer grado (Tíos), 1 paciente con antecedente de primer grado (Madre), mientras que 86 (96.7%) pacientes no reportan antecedentes familiares.

4.6 Tipo de convulsión

Teniendo como base la clasificación de la ILAE se determinó que; 46 (51.6%) pacientes presentaron crisis de inicio focal y 43 (48.4%) pacientes crisis de inicio generalizado.

Ilustración 13. Pacientes con epilepsia refractaria de inicio focal según clasificación de ILAE.

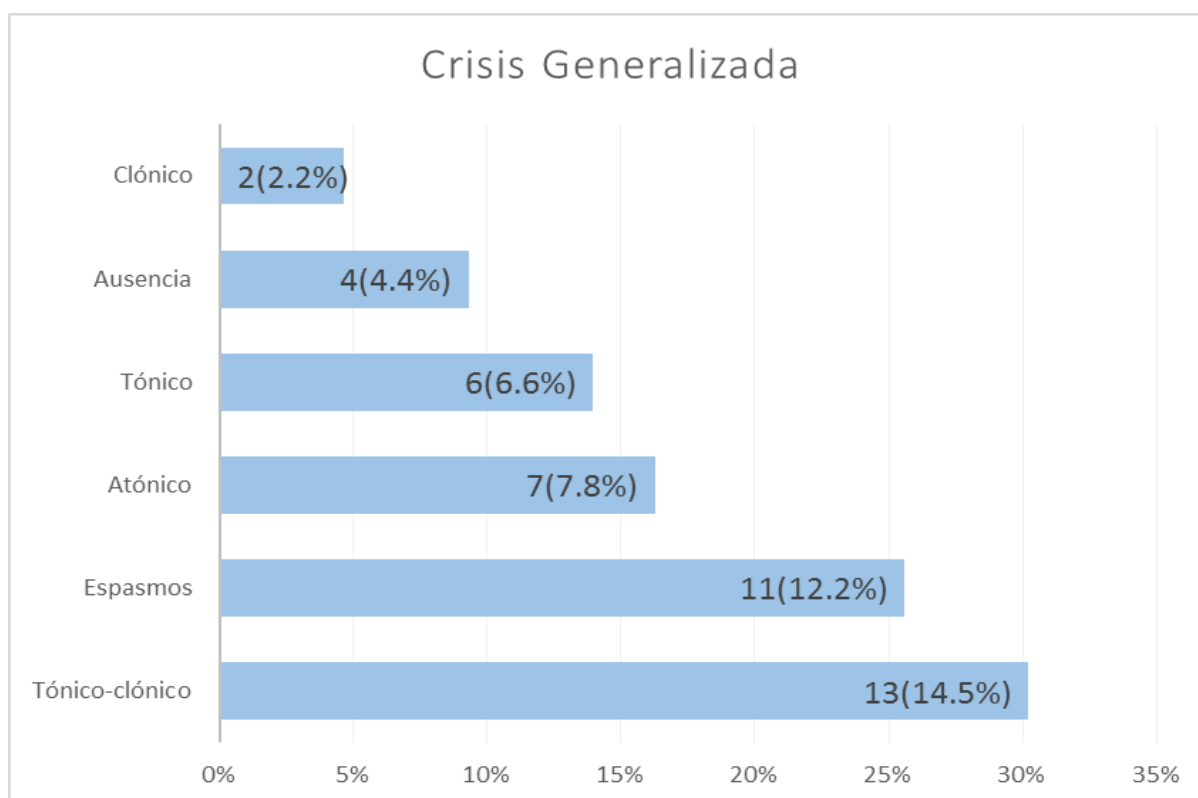


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de 46 pacientes que presentaron con crisis de inicio focales; 26 (29.3%) presentaron crisis Tónicas, 10 (11,3%) crisis Mioclónicas, 3 (3.3%) crisis Atónicas, 4 (4.5%) pacientes presentaron crisis Tónico-emocionales (risa, gritos), y 3 (3.3%) pacientes con crisis Tónico- cognitiva (alteración del lenguaje)

Ilustración 14. Pacientes con epilepsia refractaria de inicio generalizado según clasificación de ILAE.



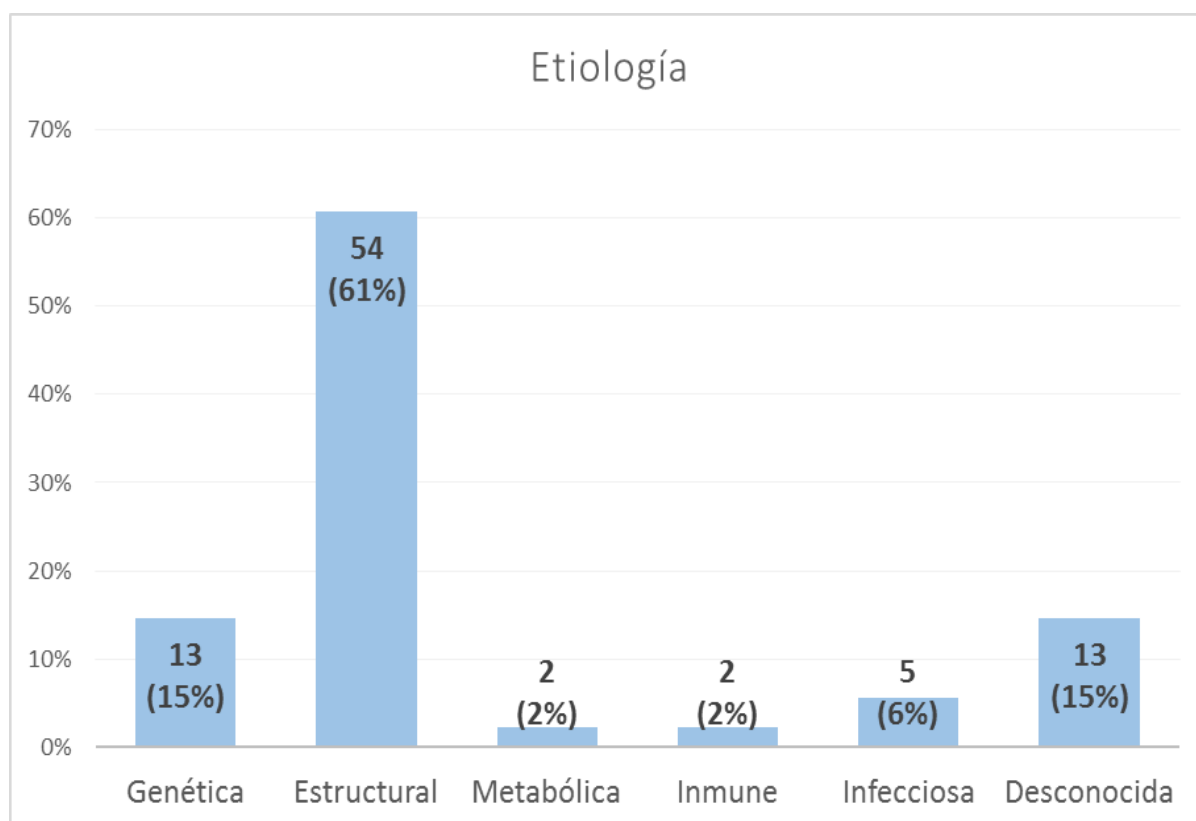
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de 43 pacientes que presentaron crisis de inicio generalizadas; 13(14.5%) presentaron crisis Tónico-clónico, 11(12.2%) presentaron espasmos, 7(7.8%) presentaron crisis atónicas, 6(6.6%) con crisis tónicas, 4(4.4%) con crisis de ausencia y 2(2.2%) con crisis clónicas.

4.7 Etiología

Ilustración 15. Etiología de pacientes con epilepsia refractaria según clasificación de ILAE (2017)



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

En base a la clasificación de ILAE (2017) se determina que la etiología más frecuente; con 54 (61%) pacientes es la estructural, y la menos frecuentes con 2 (2%) es la metabólica.

Tabla 11. Descripción de etiología de pacientes con epilepsia refractaria según clasificación de ILAE (2017)

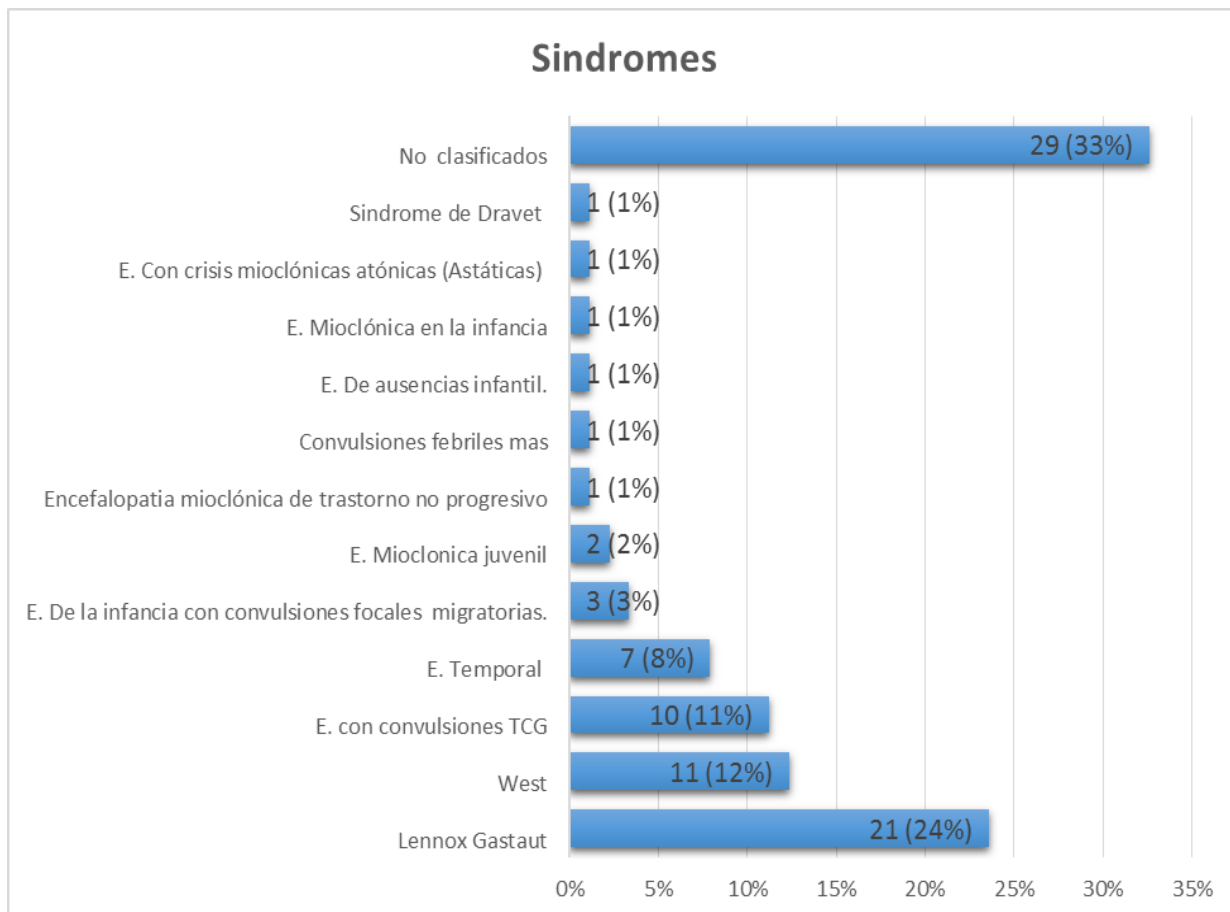
ETIOLOGIA	DESCRIPCION	PACIENTES	PORCENTAJE
GENETICAS	SINDROME DE DOWN	1	1%
	EPILEPSIA CON CRISIS TCG	6	7%
	EPILEPSIA DE AUSENCIA INFANTIL	1	1%
	SINDROME DE RETT	2	2%
	EPILEPSIA MIOCLONICA JUVENIL	1	1%
	SINDROME DE DRAVET	1	1%
	LIPOFUSCINOSIS CEROIDE TIPO 1	1	1%
TRASTORNOS ESTRUCTURALES	ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA	14	16%
	PREMATUREZ	2	2%
	MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL	34	38%
	TUMOR	1	1%
	TRAUMA	3	3%
METABOLICAS	DEFICIT 3 HIDROXI METILGLUTARIL CoA LIASA	1	1%
	NIEMAN PICK TIPO C	1	1%
INFECCIOSAS	MENINGITIS BACTERIANA	2	2%
	ENCEFALITIS VIRAL	2	2%
	TOXOPLASMOSIS CONGENITA	1	1%
INMUNE	ENCEFALITIS AUTOINMUNE	2	2%
DESCONOCIDA		13	15%
TOTAL		89	100%

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

En esta tabla, se describe de manera más amplia la etiología de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento, en base a la clasificación de la ILAE (2017).

Ilustración 16. Etiología sindrómica de pacientes con epilepsia refractaria basado en la clasificación de la ILAE.



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

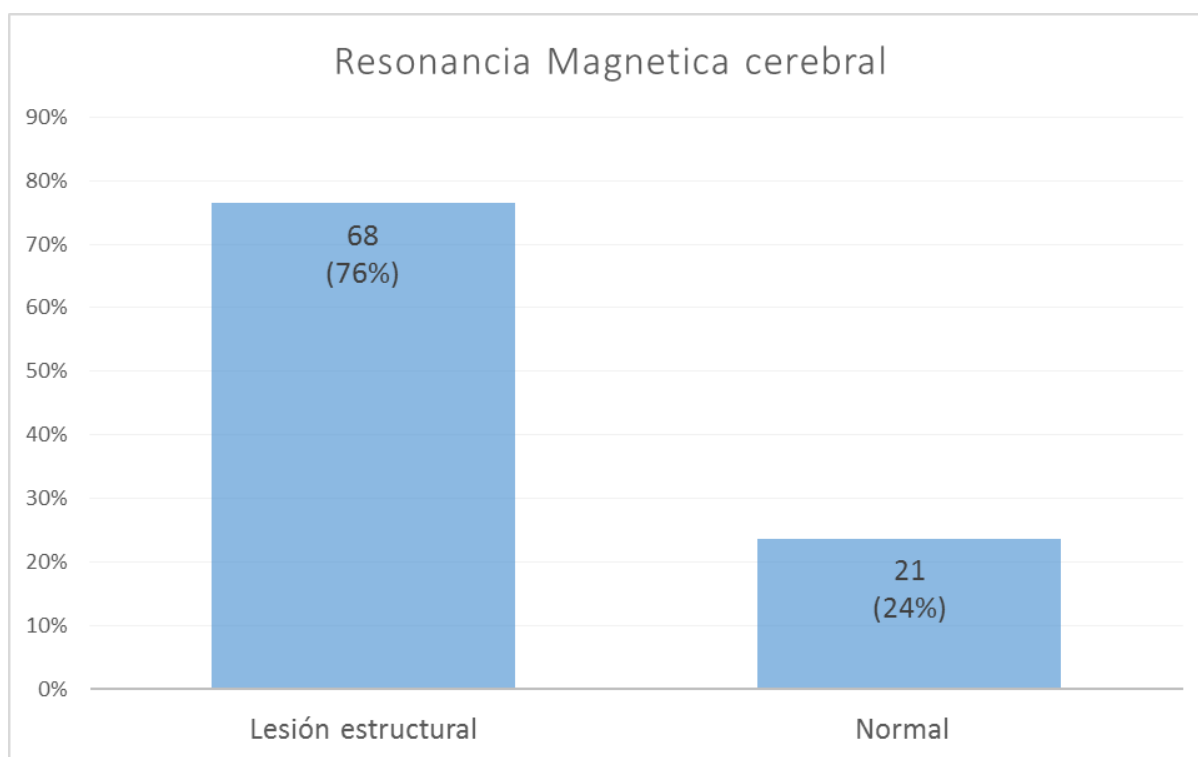
Elaboración: Pedro Cuji.

Tomando como referencia la clasificación de etiología sindrómica de la ILAE, se determinan 12 síndromes siendo; Lennox Gastaut con 21 (24%) pacientes y West con 11(12%) pacientes, los más frecuentes.

4.8 Neuroimagen

A 89 (100%) de pacientes se les realizó estudio de Resonancia magnética nuclear cerebral, y a 9 (10.1%) de pacientes se complementó el estudio con PET-SCAN, los reportes incluidos en el estudio fueron aquellos que habían sido emitidos, por parte del departamento de radiología del HECAM.

Ilustración 17. Pacientes con epilepsia refractaria según alteración en Resonancia Magnética Cerebral.



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de pacientes que ingresaron al estudio (89 pacientes), 68 pacientes que corresponden al 76% presentaron alteraciones estructurales según reporte de resonancia magnética cerebral, 21(24%) pacientes no reportaron alteración, y de los pacientes con estudio estructural normal; 4 (4%) pacientes presentan lesiones funcionales (hipometabolismo cerebral) en base a reporte de PET-SCAN.

Tabla 12. Tipo de lesiones en Resonancia Magnética Cerebral de pacientes con epilepsia refractaria según clasificación etiológica de ILAE.

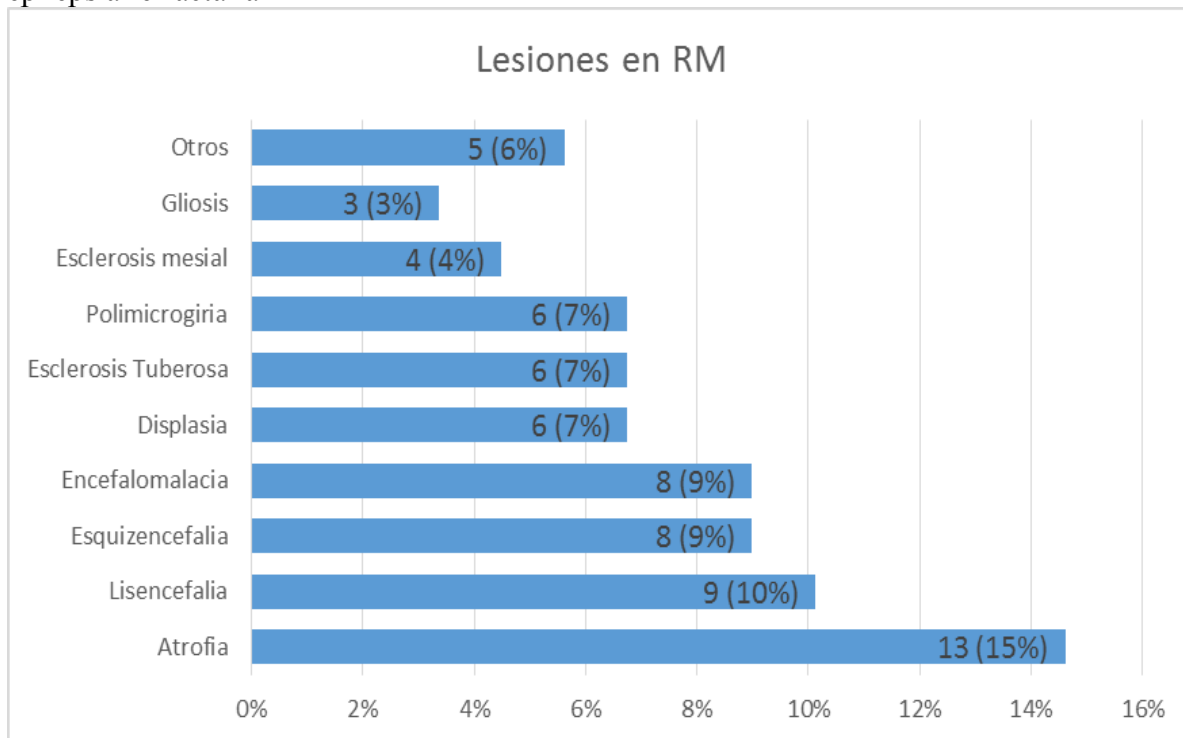
ETIOLOGIA	DESCRIPCION	N°	LESION EN RMC
Genéticas	Síndrome de Down	1	Esclerosis mesial bitemporal
	Síndrome de Rett	1	Atrofia sustancia blanca
		1	Esclerosis mesial bitemporal
	Síndrome de Dravet	1	Esclerosis mesial Temporal
	Lipofuscinosis ceroide Tipo 1	1	Hidrocefalia comunicante/atrofia sustancia blanca
Estructurales	Encefalopatía Hipóxico-isquémica	7	Atrofia cortico-subcortical
		4	Encefalomalacia
		2	Gliosis/Displasia
		1	Leucomalacia periventricular/hipoplasia de cuerpo caloso
	Prematurez	1	Atrofia subcortical /hipoplasia cuerpo caloso
		1	Encefalomalacia
	Malformación del desarrollo cortical	7	Esquizencefalia
		6	Esclerosis Tuberosa
		9	Lisencefalia
		6	Polimicrogiria
		5	Displasia cortical
		1	Heterotipia
	Tumor	1	Meningioma fosa media
Trauma	1	Leucomalasia periventricular	
	2	Esclerosis mesial temporal	
Metabólicas	Déficit 3 hidroximetilglutaril CoA liasa	1	Desmielinización/Gliosis
	Nieman Pick tipo c	1	Atrofia
Infeciosa	Meningitis bacteriana	2	Encefalomalacia Temporo-occipital
	Encefalitis viral	1	Atrofia cortico-subcortical
		1	Encefalomalacia/ Gliosis
	Toxoplasmosis congénita	1	Colpocefalia/Esquizencefalia
Inmune	Encefalitis autoinmune	2	Atrofia
TOTAL		68	

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM.

Elaboración: Pedro Cuji.

En esta tabla, se describe de forma más detallada las lesiones reportadas en Resonancia Magnética cerebral, de pacientes con epilepsia refractaria, en base a la clasificación de la ILAE.

Ilustración 18. Lesiones más frecuentes en Resonancia Magnética Cerebral de pacientes con epilepsia refractaria



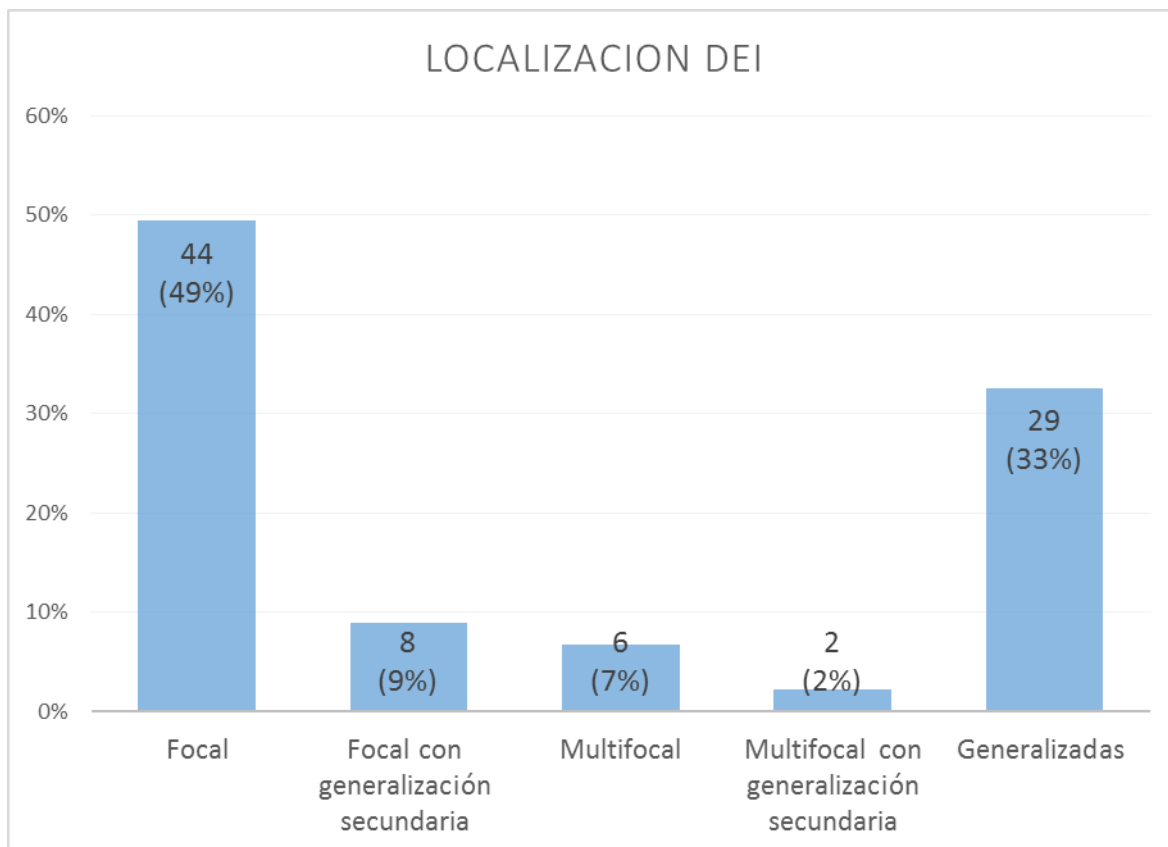
Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Las lesiones cerebrales más frecuentes reportados en estudio de resonancia cerebral; fueron las atróficas en 13 pacientes, que corresponden al 15%.

4.9 Alteraciones Electroencefalográficas.

Ilustración 19. Pacientes con epilepsia refractaria según localización de descargas epilépticas interictales (DEI).

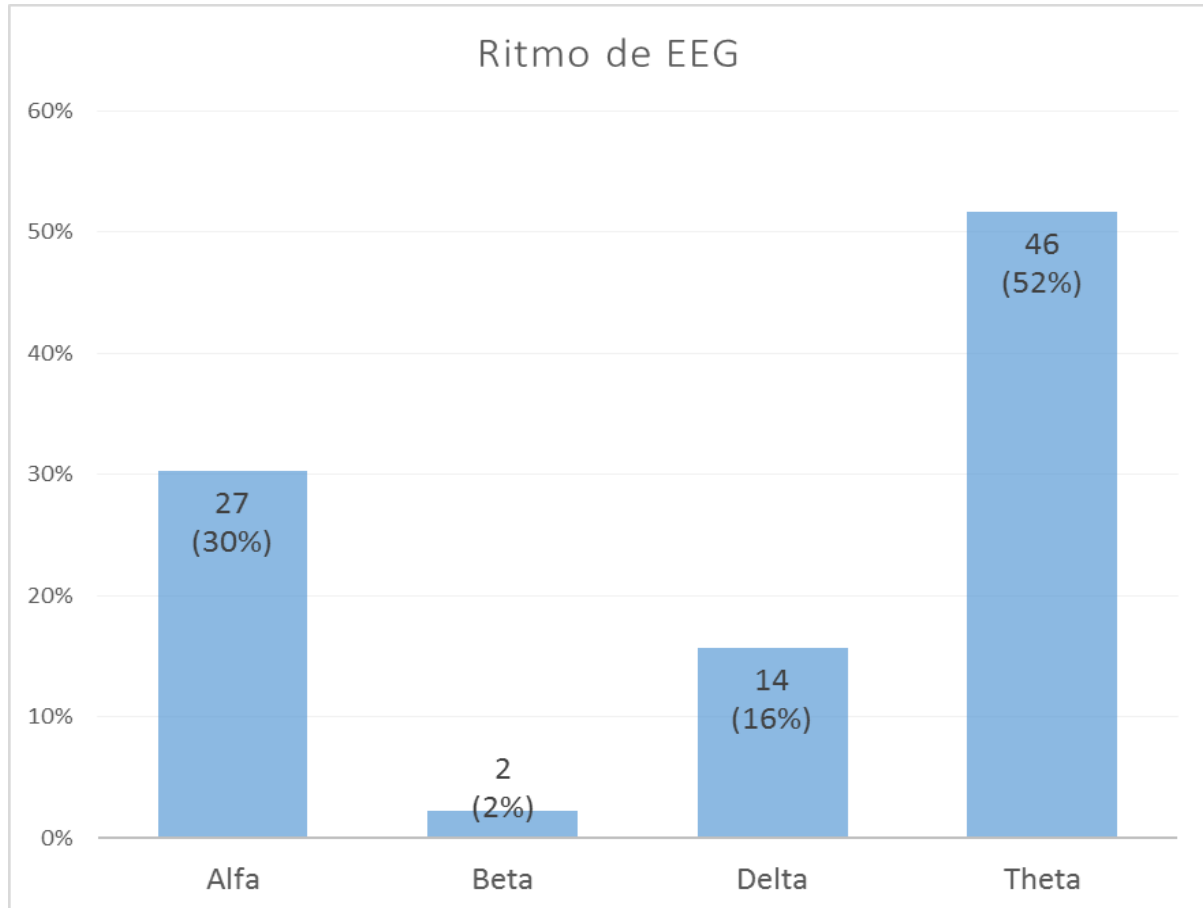


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Las descargas epilépticas interictales, más frecuentes fueron las de inicio focal reportadas en 52 pacientes, que corresponde al 49%, seguidas de las generalizadas en 29 pacientes que corresponde al 33%.

Ilustración 20. Pacientes con epilepsia refractaria según ritmo cerebral de EEG.

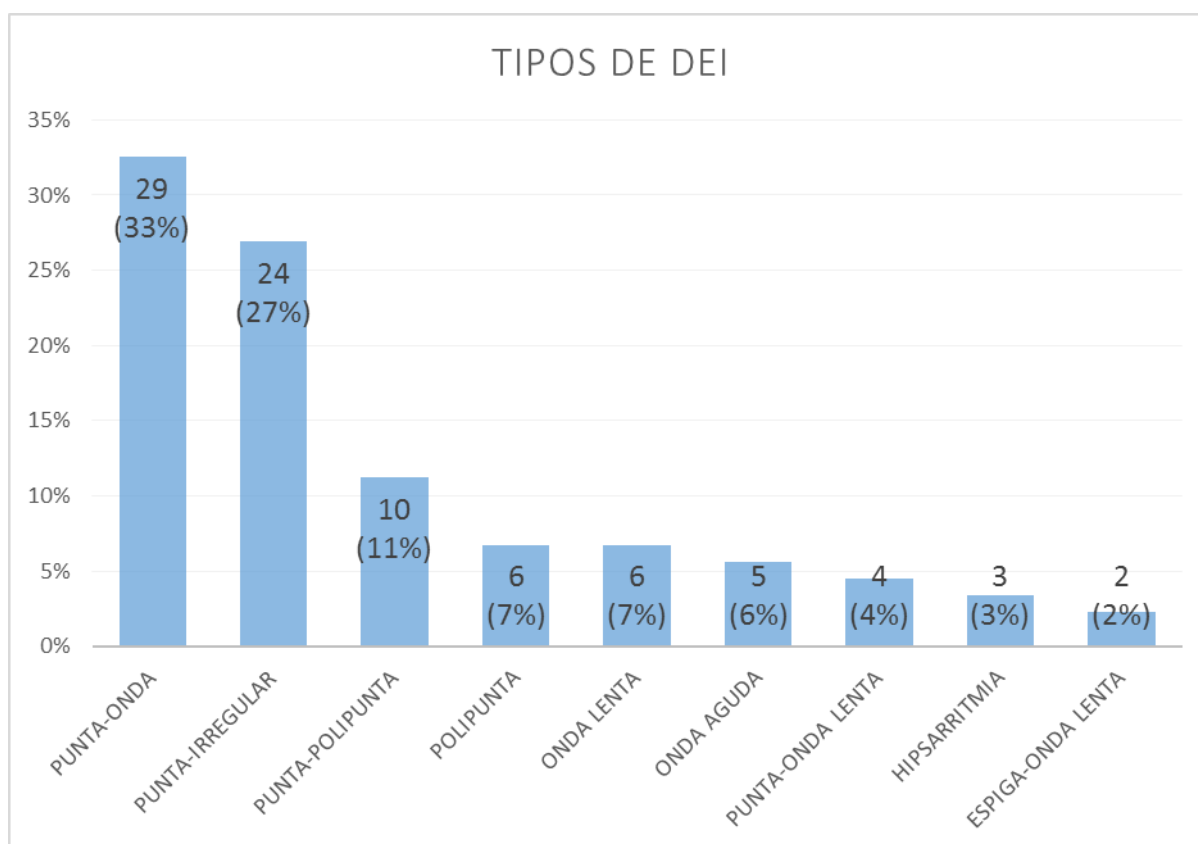


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El ritmo de actividad cerebral predominante fue: Theta con 46 (52%) pacientes, seguido del ritmo Alfa con 27(30%) pacientes, Delta 14 (16%) pacientes y Beta con 2 (2%) pacientes.

Ilustración 21. Pacientes con epilepsia refractaria según patrón de descargas epilépticas interictales (DEI).



Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

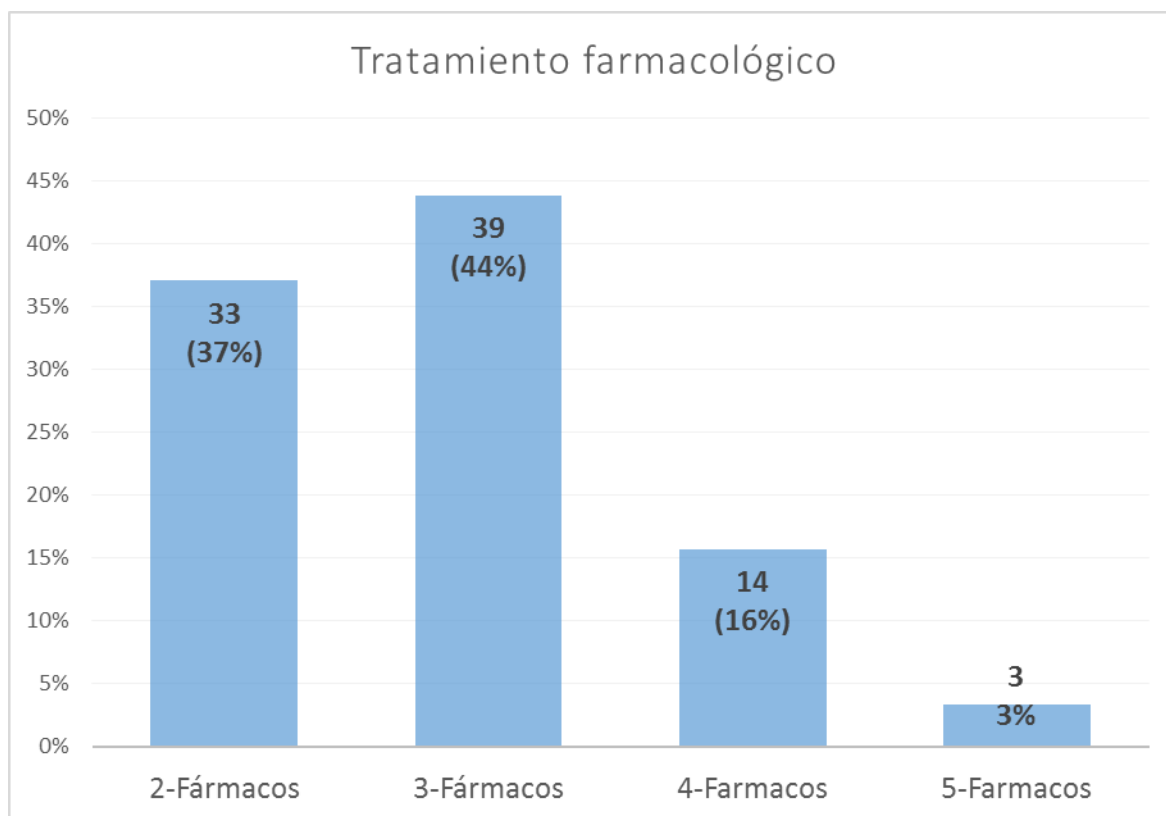
Elaboración: Pedro Cuji.

El patrón de descarga interictal más frecuente fue; punta-onda en 29 (33%) pacientes, seguido del patrón punta-irregular en 24(27%) pacientes y la menos frecuente es el patrón espiga-onda lenta en 2 (2%) pacientes.

4.10 Tratamiento

Todos los pacientes del estudio reciben tratamiento farmacológico 89 pacientes (100%). Adicional al tratamiento farmacológico; 7 pacientes se les coloca estimulador del nervio vago, 2 pacientes fueron sometidos a cirugía, 1 paciente recibe estimulación del nervio vago y fue sometido a cirugía, y finalmente 1 paciente a más del tratamiento farmacológico se mantiene con dieta cetogénica

Ilustración 22. Tratamiento farmacológico por esquemas en pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria.

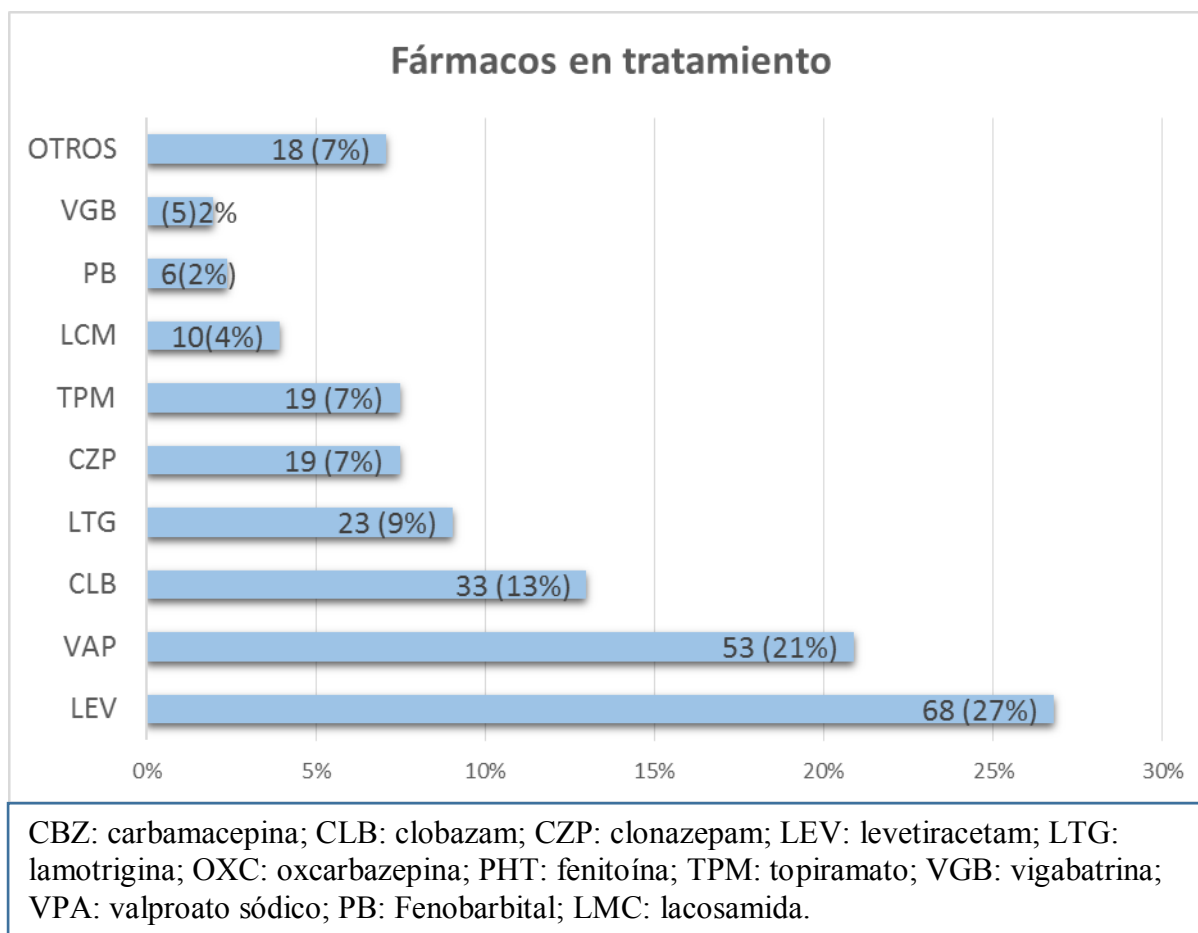


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cují.

El tratamiento de elección fue la politerapia, siendo la más frecuente la combinación de 3 fármacos.

Ilustración 23. Fármacos utilizados en tratamiento de pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria.

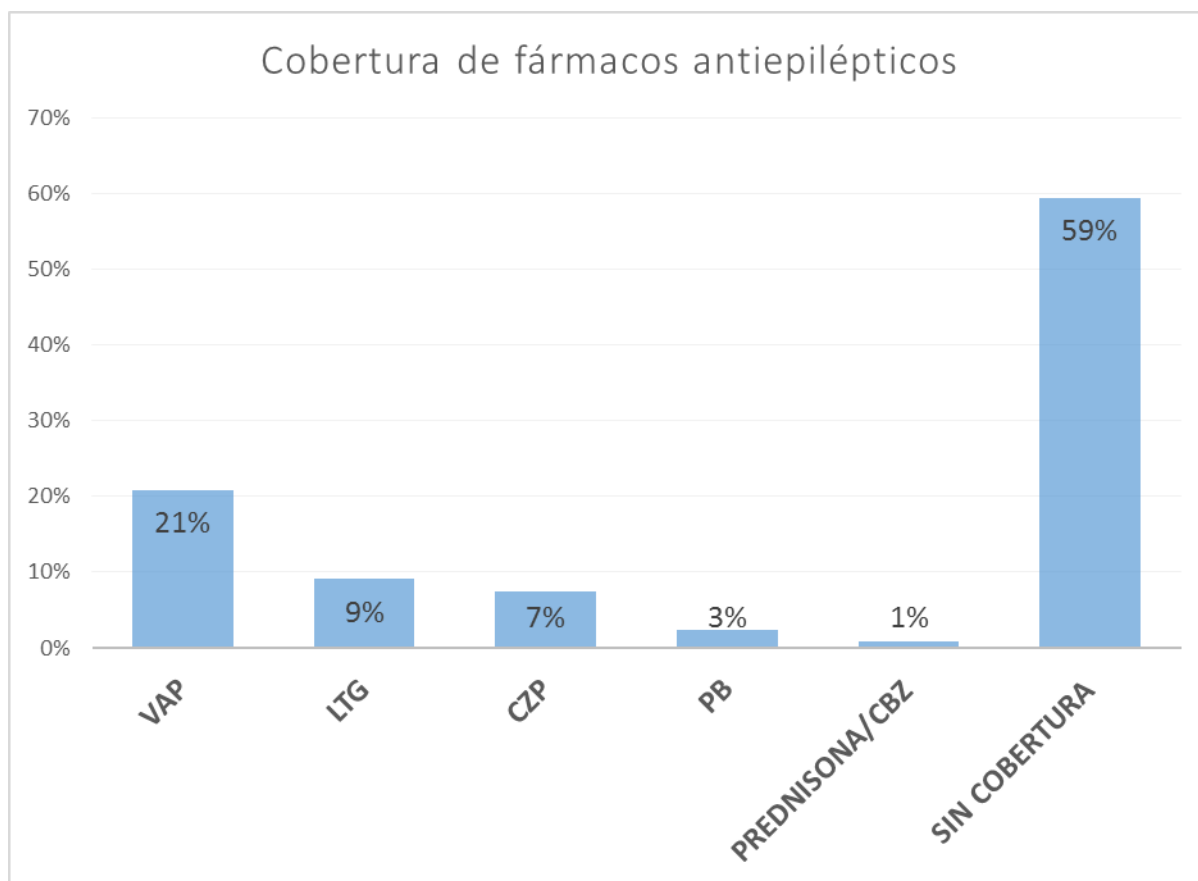


Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Los fármacos más utilizada en la terapia combinada de pacientes con epilepsia refractaria fue; Levetiracetam en 68 (27%) pacientes, Acido Valproico en 53(21%) pacientes y el menos frecuente, la Vigabatrina en 5 (2%) pacientes.

Ilustración 24. Cobertura de tratamiento con fármacos antiepilépticos según cuadro nacional de medicamentos básicos MSP.



CBZ: carbamacepina; CZP: clonazepam; LTG: lamotrigina; VPA: valproato sódico; PB: Fenobarbital.

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El 59% del tratamiento farmacológico que reciben los pacientes con epilepsia refractaria en este estudio, no consta en el cuadro de medicamentos básicos de MSP.

4.11 Asociación entre Variables

4.11.1 Antecedentes familiares en relación con epilepsia refractaria

Tabla 13. Antecedentes familiares- Epilepsia refractaria.

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Antecedentes familiares	Si	3	21	24
	No	86	451	537
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	.749	.219	2.567

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de la muestra de 89 pacientes que cumplieron con los criterios de ILAE para diagnóstico de epilepsia refractaria, 3 (3,3%) pacientes reportaron antecedentes familiares de epilepsia. Al estimar la estimación de asociación, se obtuvo un valor de OR: 0.749 (IC 95%: 0.219-0.567), que demuestra que no existe asociación estadística entre antecedentes familiares y epilepsia refractaria.

4.11.2 Edad de inicio en relación con epilepsia refractaria

Tabla 14. Edad de inicio- Epilepsia refractaria.

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Edad de inicio de las crisis	< 1 año	49	115	164
	> 1 año	40	357	397
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	3.803	2.383	6.070

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El número de pacientes menores de 1 año, con diagnóstico de epilepsia refractaria fue de 49, correspondiendo al 55% del total de la muestra (89 pacientes). Al realizar la estimación de asociación se obtuvo un valor de OR: 3.803 (IC 95%: 2.383-6.070), que demuestra que si existe asociación estadística entre la edad de inicio de la crisis en menores de 1 año y epilepsia refractaria.

4.11.3 Etiología en relación con epilepsia refractaria

Tabla 15. Etiología - Epilepsia refractaria

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Etiología de la epilepsia	Si	76	97	173
	No	13	375	388
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	22.601	12.047	42.402

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM.

Elaboración: Pedro Cuji.

Del total de 89 (100%) pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria, se logró determinar diagnóstico etiológico en 76 (85.3%) pacientes. Al realizar la estimación de riesgo se obtuvo un valor de OR: 22.601 (IC 95%: 12.047-42.402), que demuestra que si existe asociación estadística entre la presencia de una etiología demostrable y epilepsia refractaria.

4.11.4 Alteraciones en neuroimagen en relación con epilepsia refractaria

Tabla 16. Alteraciones estructurales - Epilepsia refractaria

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Alteraciones estructurales en neuroimagen	Si	68	79	147
	No	21	393	414
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	16.108	9.334	27.801

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El número de pacientes que reportaron alteraciones estructurales en estudios de neuroimagen fue de 68 (76.4%) del total de la muestra (89 pacientes). Al realizar la estimación de asociación se obtuvo un valor de OR: 16.108 (IC 95%: 9.334-27.801), que demuestra asociación estadística entre lesiones estructurales cerebrales y epilepsia refractaria.

4.11.5 Tipo de crisis convulsiva en relación con epilepsia refractaria

Tabla 17. Tipo de crisis convulsiva - Epilepsia refractaria

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Tipo de crisis convulsiva	Inicio focal	46	35	81
	Inicio generalizado	43	437	480
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	13.357	7.785	22.916

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

El número de pacientes con epilepsia refractaria que presentaron crisis epilépticas de inicio focal fue de 46(51.6%). Al realizar la estimación de asociación se obtuvo un valor de OR: 13.357 (IC 95%:7.785-22.916), que demuestra asociación estadística entre crisis convulsivas de inicio focal y epilepsia refractaria.

4.11.6 Alteración en EGG en relación con epilepsia refractaria

Tabla 18. Alteración en EEG - Epilepsia refractaria

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Alteraciones en EEG	Focal	52	160	212
	Multifocal-Generalizada	37	312	349
Total		89	472	561

OR	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
	2.741	1.726	4.353

Fuente: Sistema informático AS400 del HECAM 2017-2018.

Elaboración: Pedro Cuji.

De los 89 pacientes que son el número total de la muestra, de 52 pacientes con epilepsia refractaria que corresponde al 58.4%, presentaron alteraciones electroencefalográficas focales (focales y focales con generalización secundaria). Al realizar la estimación de asociación se obtuvo un valor de OR: 2.741 (IC 95%: 1.726-4.353), que demuestra asociación estadística entre alteraciones focales reportadas en EGG y epilepsia refractaria.

CAPITULO V

5. DISCUSION

El presente proyecto de investigación se realizó en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin (HECAM) de la ciudad de Quito, el objetivo fue determinar los principales factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en pacientes menores de 18 años atendidos en consulta externa del servicio de neurología pediátrica durante el periodo 2017-2018.

Para determinar el diagnóstico de epilepsia refractaria se utilizaron los criterios de la ILAE, sin embargo existen pocos estudios de investigación a nivel internacional que toma en cuenta estos parámetros; la mayoría de ellos utilizan diferentes conceptos para epilepsia refractaria, los mismos que estaban en relación a criterios de diferentes autores, por lo que ha existido mucha variedad en cuanto a las estadísticas de esta patología.

En el año 2018 Kalilani et al. En una revisión sistemática desde el año 1980 hasta 2015, se revisaron 1717 artículos y luego de una selección minuciosa se obtuvieron 35 estudios que cumplieron criterios de inclusión; teniendo como uno de los objetivos evaluar la consistencia entre definición de la ILAE y otros estudios, la definición varió de forma amplia y solo el 12% cumplieron los criterios de la ILAE. Se reportó una prevalencia de entre el 30%-al 40% y no se encuentro asociación estadista en relación al sexo (OR 1.1 IC 95%: 0.85-1.41).

En nuestro estudio se identificó 745 pacientes con diagnóstico de epilepsia; de los cuales 89 pacientes cumplieron criterios de la ILAE, con una prevalencia de 11.9%, más baja en relación a estudios internacionales, esto se puede explicar por la falta de una historia clinica estructurada en base a los criterios de la ILAE, que permita la inclusión del mayor número de pacientes, que en nuestro estudio no cumplieron criterios por historia clinica incompleta. En

cuanto al sexo se identificaron 45 mujeres que corresponde al 50.5% y 44 hombres que corresponde al 49.5%. Al realizar la asociación de riesgo con un resultado; OR: 0.682 (IC 95%: 0.433-1.075), nos demuestra que no existe asociación de riesgo entre sexo y epilepsia refractaria.

En relación a los antecedentes familiares y su asociación estadística con epilepsia refractaria, no existe uniformidad en los resultados, una revisión de Uptodate de Sirven et al. Refiere una asociación estadística para historia familiar; OR: 1.89 (IC 95%: 1.15-3.00), sin embargo en la revisión sistemática realizada por Kalilani et al. Se reporta; OR: 0.98 (IC 95%: 0.74-1.29) sin significancia estadística.

En nuestro estudio se identificaron 3 (3.3%) pacientes con antecedentes familiares de epilepsia; 2 pacientes con antecedentes de tercer grado (Tíos), 1 paciente con antecedente de primer grado (Madre), mientras que 86 (96.7%) pacientes no reportan antecedentes familiares; al realizar la asociación estadística se reporta: OR: 0.749 (IC 95%: 0.219-0.567), que no evidencia asociación estadística entre antecedentes familiares y epilepsia refractaria, que se correlaciona con la mayor parte de bibliografía internacional.

Los estudios realizados en la población pediátrica, en relación a edad de inicio de las crisis y el riesgo de epilepsia refractaria, también han sido diversos, y han sugerido asociación en edades comprendidas: entre menores de 1 año, entre 5-10 años y otros estudios con pacientes adolescentes. En el estudio más importante en cuanto número de artículos revisados sobre epilepsia refractaria. Kalilani et al. Reporta una asociación estadística entre epilepsia refractaria en menores de 1 año: OR: 5.49 (IC 95%: 2.99-10.06).

En nuestro estudio se reportaron 49 pacientes menores de 1 año de edad con diagnóstico de epilepsia refractaria, que corresponde al 55% del total de la muestra. Al realizar la asociación de variables se determina; OR: 3.083 (IC 95%: 2.83-6.070), que demuestra asociación estadísticas, similar a bibliografía.

La clasificación de la ILAE (2017) identifica seis categorías etiológicas de epilepsia: genética, estructural, metabólica, inmune, infecciosa y desconocida. Y se considera que la evolución de la misma estará innegablemente determinada por su etiología. Según Kalilani et al (2018). En una revisión sistemática, que incluyó 13080 pacientes con epilepsia y 3940 pacientes con epilepsia refractaria, donde se demuestra que existe asociación de riesgo entre etiología y epilepsia refractaria; OR: 3.42 (IC 95% 2.21- 5.27)

En el presente estudio se logra identificar etiología en 76 pacientes que corresponde al (85.3%) del total de la muestra; estructural 54, genética 13(exceptuando el síndrome de Down que cuenta con cariotipo, los 12 pacientes restantes no se realiza estudio genético por lo que el diagnóstico es clínico), infecciosa 5, metabólica 2 (Nieman pick tipo C, déficit 3 hidroximetilglutaril CoA Liasa), inmune 2. De la etiología más predominante que es la estructural, las lesiones debidas a Malformaciones del desarrollo cortical con 34 pacientes que corresponde al 38% del total de la muestra y la encefalopatía Hipóxico- isquémica en 14 pacientes, que corresponde al 16% son las más predominantes. En 60 pacientes se logra establecer diagnóstico sindrómico que corresponde al 67.4% de la muestra total; al realizar el análisis estadístico se puede e determinar que existe una fuerte asociación entre un diagnóstico etiológico y el desarrollo de epilepsia refractaria, OR: 22.601 (IC 95% 12.047-42.042). Está marcada relación estadística encontrada en nuestro estudio, se podría justificar debido a que la revisión sistemática realizada por Kalilani, con publicaciones desde el año

1980, y los criterios de la ILAE fueron publicados en 2008; en ese sentido los trabajos previos e incluso la mayoría de trabajos posteriores no aplican los criterios de la ILAE, es así que de las 35 publicaciones bibliográficas incluidas en el estudio se determinó que solo cuatro aplicaron dichos criterios. Además el HECAM es un centro de tercer nivel de referencia nacional, por lo que podría concentrar los casos más complejos.

Para definir el tipo de crisis se basa en las manifestaciones iniciales que podrían ser; focales o generalizadas, el inicio puede no estar claro o ser indetectable en tal caso se denominarían de inicio desconocido. Kalilani et al. (2018) reporta que las crisis focales son sugestivas de riesgo asociado a epilepsia refractaria. OR: 1.29 (IC 95%: 0.75-2.19).

En el presente estudio teniendo como base la clasificación de la ILAE se determinó que; 46(51.6%) pacientes presentaron crisis de inicio focal y 43(48.4%) pacientes crisis de inicio generalizado. Se demuestra asociación estadística con un valor de OR: 13.357 (IC 95%:7.785-22.916). La mayor asociación encontrada en relación con la crisis focal, comparada con estudios previos, se podría justificar por mayor diversidad de tipos de crisis reportadas en dichos estudios.

En nuestro estudio se incluyó los pacientes que tenían resultado de Resonancia Magnética cerebral, por parte de un radiólogo especialista y que se encuentren reportados en el sistema AS400; 68 pacientes que corresponde al 76% de toda la muestra reportaron lesiones estructurales; OR: 16.108 (IC 95%: 9.334-27.801), demostrando asociación estadística entre lesiones estructurales cerebrales y epilepsia refractaria. Kalilani et al. (2018), describe asociación estadística con: OR: 2.78 (IC 95%: 1.91-4.05), la mayor asociación en nuestro estudio estaría en relación con la aplicación minuciosa de los criterios de ILAE para incluir

pacientes al estudio, los reportes de resonancia magnética que tiene mayor sensibilidad, el reporte de medico radiólogo, en contrapunto con estudios previos que no siguen las recomendaciones de la ILAE.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían reportes de EEG, por parte del departamento de Electroencefalografía en el sistema AS400; se identificaron: 52(57%) pacientes con crisis focales, 8 (9%) pacientes con crisis multifocales y 29 (33%) pacientes con reporte de crisis generalizadas. Al realizar el análisis estadístico se obtiene: OR: 2.741 (IC 95%: 1.726-4.353), que demuestra asociación estadística entre alteraciones focales reportadas en EEG y epilepsia refractaria. Kalilani et al: (2018) en base a revisión de 10 estudios reporta; OR. 2.08 (IC 95% 1.16-3.74) con asociación estadística, pero con alteración de EEG, sin especificar si es focal, multifocal o generalizada.

La OPS (2013) en su informe sobre la epilepsia en Latinoamérica, hace referencia al impacto socio económico significativo relacionada con algunos factores: necesidades de atención de salud, muertes prematuras y perdidas en la productividad para el paciente o para su nexo familiar, y en cuanto a la epilepsia refractaria, tiene un mayor impacto en la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

En el presente estudio; todos los pacientes (100%) recibieron tratamiento farmacológico; 7 pacientes adicionalmente se les coloca estimulador del nervio vago, 2 pacientes fueron sometidos a cirugía, 1 paciente recibe estimulación del nervio vago y fue sometido a cirugía, y finalmente 1 paciente a más del tratamiento farmacológico se mantiene con dieta cetogénica, observando una gran diversidad de tratamientos para lograr un mejor control de la enfermedad.

Se utilizaron 13 fármacos en combinaciones para tratamiento (Acido valproico, levetiracetam, lamotrigina, clobazam, clonazepam, carbamazepina, topiramato, vigabatrina, lacosamida, prednisona, canabinol, fenobarbital, oxcarbamazepina), de los cuales solo 6 fármacos constan en el cuadro nacional de medicamentos básico, lo que representa una 46% del total de medicamentos; y por las diferentes combinaciones que se realiza en politerapia solo cubre el 41% del total del tratamiento en los pacientes del estudio. Lo que supone un alto costo económico para el grupo familiar. Y habría que profundizar en esta parte del problema para determinar si esto constituye un factor que pueda ahondar la situación de salud en dichos pacientes.

Los pacientes a quienes se le colocó el estimulador vagal, reportan sus últimas crisis convulsivas en un periodo que varía entre 1 semana y 2 meses (un paciente reporta crisis hace 1 semana, dos pacientes hace 2 semanas, tres pacientes hace 1 mes, un paciente hace 2 meses). El paciente portador de estimulador de nervio vago y en quien se realizó Callosotomía, presenta su última crisis hace 2 días. Los dos pacientes en quien se realizó cirugía, reportan su última crisis convulsiva hace 2 semanas y hace un mes respectivamente, el paciente con dieta cetogénica reporta su última crisis convulsivas hace una semana.

Además hemos podido observar, que a pesar de los diversos tratamientos antiepilépticos que reciben estos pacientes para tratar de controlar sus crisis, un número importante de ellos aun reportan crisis durante el último mes.

Este estudio ha podido demostrar que existe una significativa prevalencia de epilepsia refractaria en la población de pacientes atendidos en el HECAM y la importancia de tener un

recurso diagnóstico válido que se expresará posteriormente en el manejo adecuado de los pacientes. Como podemos observar según los resultados obtenidos, los criterios del ILAE son un recurso valioso para el diagnóstico precoz y determinar un tratamiento adecuado en los pacientes con Epilepsia Refractaria. La aplicación de la Guía del ILAE debería ser recomendada en todas las instituciones de salud, los parámetros requeridos para establecer el diagnóstico, como la Resonancia Magnética y el EEG, son exámenes a los que se puede acceder a partir de un hospital de segundo nivel; mejorando el manejo diagnóstico del paciente. Los médicos deberían ser entrenados y protocolos diagnósticos deben incluir los Criterios del ILAE.

5.1 Limitaciones del estudio.

- Una de las más importantes limitaciones del estudio fue obtener información completa de los pacientes, no todas las historias clínicas, documento fuente de información contienen la data que permita cumplir con los criterios de la ILAE, debido muy seguramente a la alta diversidad de criterios en el diagnóstico de Epilepsia Refractaria.

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES

1. Se determina que los historia familiar no representa asociación de riesgo con epilepsia refractaria; OR: 0.749 (IC 95%: 0.219-0.567).
2. Se demuestra que el inicio de las crisis en pacientes menores de un año de edad, es un factor de riesgo para epilepsia refractaria; OR: 3.803 (IC 95%: 2.383-6.070).
3. Existe asociación estadística entre la presencia de etiología demostrable y epilepsia refractaria; OR: 22.601 (IC 95%: 12.047-42.402).
4. Las lesiones estructurales, reportadas en estudios de neuroimagen, incrementan el riesgo hasta 16 veces de presentar epilepsia refractaria; OR: 16.108 (IC 95%: 9.334-27.801).
5. Las crisis epilépticas de inicio focal se asociación estadística con el desarrollo de epilepsia refractaria; OR: 13.357 (IC 95%:7.785-22.916).
6. Las alteraciones electroencefalográficas focales se asocian estadísticamente el riesgo de presentar epilepsia refractaria; OR: 2.741 (IC 95%: 1.726-4.353),
7. El tratamiento antiepiléptico más utilizado, fue el farmacológico en 89 pacientes que corresponde al 100% de la muestra, siendo la terapia combinada con 3 fármacos la más frecuente en 39 (44%) pacientes. Se utilizaron 13 fármacos en combinaciones, siendo los fármacos más utilizados en levetiracetam en 68 (27%) pacientes y ácido valproico con 53(21%), de los 13 fármacos utilizados en el tratamiento, solo 6 constan en el cuadro

nacional de medicamentos básico, lo que representa 46% del total de medicamentos; y por las diferentes combinaciones que se realiza en politerapia solo cubre el 41% del total del tratamiento.

Los pacientes a quienes se le colocó el estimulador vagal, reportan sus últimas crisis convulsivas en un periodo que varía entre 1 semana y 2 meses (1 paciente reporta crisis hace 1 semana, 2 pacientes hace 2 semanas, 3 pacientes hace 1 mes, 1 paciente hace 2 meses). El paciente portador de estimulador de nervio vago y en quien se realizó Callosotomía, presenta su última crisis hace 2 días.

Los 2 pacientes en quien se realizó cirugía, reportan su última crisis convulsiva hace 2 semanas y hace un mes, el paciente con dieta cetogénica reporta su última crisis convulsivas hace una semana.

A pesar del tratamiento antiepiléptico, 51 pacientes que corresponden al 57% del total de la muestra, reportan crisis convulsivas durante el último mes.

CAPITULO VII

7. RECOMENDACIONES

7.1 Recomendaciones

- Es necesario más estudios de investigación que aborden la patología de epilepsia refractaria, con el objeto de generar conocimientos actuales sobre nuestra realidad, y que a su vez esto genere mejores prácticas profesionales, orientadas al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de este grupo de pacientes vulnerables. Se recomienda el uso de los criterios del ILAE como una buena aproximación diagnóstica de Epilepsia Refractaria.
- Se deberían crear programas de aprendizaje orientados a unificar criterios en cuanto al diagnóstico y manejo de pacientes con epilepsia refractaria, para disminuir el sesgo que constituye la diversidad de criterios de estudios y profesionales; que conlleva a un diagnóstico no oportuno de esta patología.
- Es indispensable la actualización del cuadro nacional de medicamentos básicos con el objeto de cubrir la mayor parte de tratamiento farmacológico. Y por ende mejorar el acceso, adherencia y efectividad del tratamiento en este grupo especial de pacientes con Epilepsia Refractaria.
- Los pacientes con epilepsia refractaria son portadores de varias comorbilidades, que afecta notablemente la calidad de vida por lo que se debe fomentar el manejo multidisciplinario.

CAPITULO VIII

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albia, P. (2009). Aspectos clínicos y electroencefalográficos de la epilepsia focal en el niño.

Revista Cubana de Pediatría , 1-12.

Angus, W. (12 de Octubre de 2018). Convulsiones y epilepsia en niños: tratamiento inicial y seguimiento. Obtenido de Uptodate Web site: www.uptodate.com

Botero, G. (2010). Epilepsia refractaria. *Acta de Neurología Colombiana*, 34-46.

Cabrera, F. (2013). EEG de superficie y de actividad epileptiforme interictal en niños y adolescentes con diagnóstico de epilepsia. *Centro Latinoamericano de Investigación en Epilepsia*, 96-101.

Carpio, A. (2001). Perfil de la Epilepsia en el Ecuador . *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 1-8.

Celorrío, et al. (2018). Prognostic factors for the development of drugresistant epilepsy. *MOJ Current Research & Reviews*, 164-168.

Delgado, J. (2017). Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto Nacional de ciencias neurologicas julio 2009-junio 2014. Obtenido de Cybertesis:

http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurologicos.pdf

Espinoza, C. (2015). Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos. *Revista de neurología*, 159-166.

Fisher, R. (2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. *International League Against Epilepsy*, 475-482.

Fuertes, B. (2005). Epilepsia. *Tratado de Geriatria para residentes*, 520-530.

- García, G. (2018). Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Revista Española de Neurología*, 249-262.
- García, M. (2016). Impacto psicosocial y laboral de la epilepsia refractaria en pacientes y familiares. Universidad de Zaragoza, 2-20.
- Gómez, L. (2015). Estudio de las epilepsias según la edad de inicio, controladas durante 3 años en una unidad de neuropediatría de referencia regional. *Anales de pediatría*, 11-19.
- Herranz, J. (2006). Epilepsia. *Anales de Pediatría Continua*, 1.
- Kalilani, L. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the International League Against Epilepsy*, 1-14.
- Kestel, D. (2015). Epilepsia en Latinoamérica: experiencias. OPS, 1-109.
- Martínez Granero, M. A. (2014). Convulsiones y crisis epilépticas en la infancia: lo que debe conocer el pediatra en atención primaria. *Actualización en pediatría*, 370.
- Mercade, J. (2012). Guías diagnóstica y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: SEN.
- Ministerio de salud de Chile . (2014). Guía Clínica Epilepsia en niños. Serie Guías Clínicas MINSAL, 9-127.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos 9na revisión. Quito: MSP/CONASA.
- Olmos, et al. (2013). La epilepsia como un problema de discapacidad. *medigraphic*, 122-130.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). Trastornos neurológicos, desafío para la salud pública. Ginebra: OMS.
- Organización Panamericana de la Salud. (2013). Epilepsia en Latinoamérica: experiencias.

Washintong.

Revista de Facultad de Medicina de UNAM. (2012). Fisiopatología de la epilepsia. Boletín de Información Clínica Terapéutica, 1-6

Rodriguez, P. (2015). Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía, 164-185.

Schachter, S. (27 de abril de 2018). Uptodate Web site. Obtenido de Uptodate Web site:

www.uptodate.com

Sirven, J. (20 de Diciembre de 2018). Evaluación y manejo de la epilepsia farmacoresistente.

Obtenido de Uptodate Web site: <https://www.uptodate.com>

Targas, E. (2014). Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. Sao Paulo: Leitura Medica Ltda.

Tirado, P. (2015). Epilpesia en la Infancia y Adolescencia. Pediatría Integral , 609-621.

Uptodate. (03 de Julio de 2017). Clasificación ILAE de convulsiones y epilepsia. Obtenido de

Uptodate: <https://www.uptodate.com>

Villanueva, V. (2013). Impacto económico y en calidad de vida de la epilepsia resistente en España: estudio ESPERA. *Neurología*, 196-2013.

CAPITULO IX

9. ANEXOS

9. 1 FORMULARIO PARA RECOLECCION DE DATOS

Formulario para recolección de datos

TITULO

Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2017-2018.

I.- Datos personales

Identificación: HC _____

Edad: ____ años. Lactante menor () Lactante mayor () Preescolar () Escolar () Adolescente ()

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

Procedencia: _____

II. Edad de inicio de las crisis

Neonato () Lactante menor () Lactante mayor () Preescolar () Escolar () Adolescente () Edad: _____ años

III.- Criterio de epilepsia refractaria

• Fracaso Terapéutico

1. Fracaso a 2 FAE en monoterapia: SI () *Cuales: 1ro _____ 2do _____
> 2 _____

NO ()

2. Fracaso a 2 FAE en Combinación: SI () *Cuales: 1 _____ 2 _____
> 2 _____

NO ()

• Ausencia mantenida de Crisis

1. Periodo de un año o >: SI () Especificar: ____ años NO () * Especificar: ____ años

2. Periodo intercrisis

- Periodo del tiempo mayor libre de crisis: ____ meses antes de iniciar tratamiento
- Periodo del tiempo libre de crisis: ____ meses luego de iniciar tratamiento
- El periodo libre de crisis luego de iniciar tratamiento es igual o mayor al triple de tiempo del mayor intervalo intercrisis antes de iniciar el tratamiento?: SI () NO () *

CUMPLE CRITERIO DE ILAE PARA EPILEPSIA REFRACATRIA SI () * NO ()

IV.- Tipo de Epilepsia (crisis)

1.- Inicio Focal ()

Describir _____

2.- Inicio Generalizada ()

Describir _____

V.- Etiología de epilepsia

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1.- Genético () | Describir: _____ |
| 2.- Estructural () | Describir: _____ |
| 3.- Metabólico () | Describir: _____ |
| 4.- Inmune () | Describir: _____ |
| 5.- Infecciosa () | Describir: _____ |
| 6.- Desconocido () | Describir: _____ |

VI.- Alteraciones EGG

1.-Sin alteración. ()

2.-alteraciones focales. ()

3.-alteraciones focales con generalización secundaria: ()

4.-Alteraciones multifocales: ()

5.-Alteraciones multifocales con generalización secundaria: ()

4.-Alteraciones Generalizadas. ()

VII.- Alteraciones en neuroimagen

1.- Alteraciones estructurales: () Agenesia, hipoplasia, trastorno del desarrollo cortical, tumor, hipodensidad, multiquistes, posinfecciosa, vascular.

2.- Alteraciones atróficas: () Difusa, focal, leucoatrofia.

3.- Cavidades: () Hidrocefalia, quistes, porencefalia).

4.-Lesiones mixtas ()

VIII.- Antecedentes Familiares

1.- Primer Grado ()

2.- Segundo grado ()

3.-Tercer grado ()

4.- Ninguno ()

IX.- Tipo de tratamiento

1.-Farmacológico: SI () NO ()

- Monoterapia /Describir: _____
- Politerapia (dos o más fármacos)/Describir _____

2.-Dieta cetogénica: SI () NO ()

Describir:

3.-Inmunoterapia: SI () NO ()

Describir:

4.-Hormonal: SI () NO ()

Describir:

5.- Estimulación del nervio vago: SI () NO ()

6.-cirugía: SI () NO ()

- Lesionectomía ()
- Hemisferecto-mía Funcional ()
- Callosotomía ()
- Transecciones ()
- Subpiales ()
- Múltiples ()