

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA CON  
POLITERAPIA, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:**

**AGUILAR OLVERA DULCE MARÍA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:**

**PEDIATRÍA**

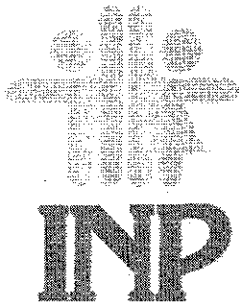
**TUTORES:**

**DRA. LILIANA CARMONA APARICIO**

**DRA. SYDNEY R. GREENAWALT RAMÍREZ**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica con politerapia, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría”**



---

**ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



---

**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



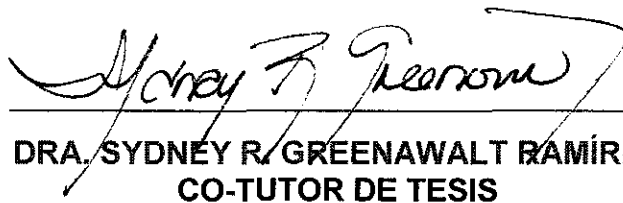
---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DRA. LILIANA CARMONA APARICIO  
TUTOR DE TESIS**



---

**DRA. SYDNEY R. GREENAWALT RAMÍREZ  
CO-TUTOR DE TESIS**



---

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLÓGICO**

## INDICE

### RESUMEN

<b>1. Antecedentes</b>	<b>1</b>
1.1. Definición	1
1.2. Epidemiología	1
1.3. Fisiopatología	2
1.4. Etiopatogenia	3
1.5. Clasificación	3
1.6. Diagnóstico	7
1.7. Terapéutica	9
1.7.1. Principales características farmacológicas de los Fármacos antiepilépticos (FAEs): Monoterapia y Politerapia	9
1.7.2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos	11
1.7.3. Fármacos Antiepilépticos	12
1.7.4. Primera Generación	14
1.7.5. Segunda Generación	14
1.7.6. Tercera Generación	14
1.8. Interacciones Farmacocinéticas entre antiepilépticos	15
1.9. Reacciones adversas de los Fármacos antiepilépticos	19
1.9.1. Tolerabilidad	19
<b>2. Planteamiento</b>	<b>20</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>20</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>21</b>
4.1. Objetivo General	21
4.2. Objetivos Particulares	21
<b>5. Materiales y Métodos</b>	<b>22</b>
5.1. Clasificación de la investigación	22
5.2. Métodos	23
5.3. Tamaño de la muestra	23
5.4. Criterios de Inclusión	24
5.5. Criterios de Exclusión	24
5.6. Criterios de Eliminación	24

5.7. Ubicación del Estudio.....	24
5.8. Variables.....	24
5.9. Análisis Estadístico e Interpretación de Datos.....	25
<b>6. Consideraciones Éticas.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Resultados.....</b>	<b>25</b>
7.1. Características demográficas de la población de estudio.....	26
7.2. Características clínicas de la población en estudio.....	27
7.3. Tipo de terapia farmacológica en la población de estudio.....	31
7.4. Mecanismos de acción de los FAEs implicados en la politerapia.....	32
<b>8. Discusión.....</b>	<b>35</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>10. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>38</b>
<b>11. ANEXO 1.....</b>	<b>45</b>

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La epilepsia es uno de los principales trastornos neurológicos crónicos, de mayor incidencia en los extremos de la vida. Esta neuropatología es considerada un problema de Salud por la OMS y en particular por nuestro país, debido a la cronicidad y posibles secuelas derivadas de esta. Aunque existe una amplia gama de terapias, para su manejo existen manifestaciones de esta patología que solo pueden ser tratadas en politerapia. De acuerdo a Hauser, 5-10% de la población mundial puede presentar una crisis en algún momento de su vida y 1 a 3% padecerá epilepsia. En México, se calcula una prevalencia de 1.2-3%, hasta un 10 a 20 por 1000 habitantes con epilepsia. El conocimiento del manejo terapéutico adecuado en esta, hace necesario el realizar estudios que nos permitan conocer el resultado clínico de los pacientes con epilepsia no sindromática al ser tratados con politerapia, de fármacos anticonvulsivantes

**Justificación:** En el INP, la epilepsia es la primera causa de consulta neurológica, por lo que una terapéutica médica basada en una politerapia racional, es el fundamento de un buen control de crisis y mejora en la calidad de vida. Sin embargo, hasta la fecha se desconoce cuál es el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática, tratados con politerapia, atendidos en el INP.

**Objetivo:** Determinar el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática con politerapia, de enero 2009 a diciembre de 2015 del Instituto Nacional de Pediatría, mediante la recolección de información del expediente clínico.

**Metodología:** El estudio realizado fue observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron los expedientes de los niños de 0 a 18 años que fueron diagnosticados con epilepsia y atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015. Estos datos fueron compilados en una base de datos en Excel la cual exportada al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se conformó un análisis descriptivo, donde

dependiendo de las variables se reportaron medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes.

**Resultados:** De 445 expedientes diagnosticados con epilepsia en INP, de donde un 24.7% cumplieron los criterios de inclusión, con predominio del género masculino que correspondió 55.5%. La edad preescolar representó el grupo más frecuente 31.3 %, con una media de 4.6 +- 0.5 años. La mayoría de la población cuenta al menos con un familiar con antecedente de epilepsia. La etiología sintomática (62.7%) y las crisis focales (82.7%) son las más frecuentes en la población de estudio. Las enfermedades concomitantes no representan un grupo mayoritario (14%), la comorbilidad psiquiátrica más frecuente es el retraso mental (20%). El retraso psicomotor es significativamente importante en la población con politerapia (65.5%), el control absoluto y parcial de las crisis se presentó con porcentajes semejantes del 38% y 41 % respectivamente. Las estrategias terapéuticas usadas corresponden a la combinación de dos a cuatro FAES, donde la Biterapia es la más utilizada en un 51%, seguida de la politerapia de tres FAES (16%).

**Conclusiones:** La terapia combinada con FAE es una situación clínica en la que con muy alta frecuencia se incurre en sobretratamiento, que tienen una relación riesgo/beneficio muy desfavorable y que definen el descenso terapéutico de los pacientes con epilepsia. Donde la clave el manejo de una politerapia racional basado en el conocimiento de la etiopatogenia, el criterio principal es la mejoría en la eficacia, sin aumento de la toxicidad o la reducción de esta. El control de crisis absoluto y parcial se reporta en porcentajes semejantes, que juntamente comprenden una población mayoritaria, por tanto concluimos que el control de crisis guarda correlación con la combinación de fármacos utilizados de forma racional en los pacientes analizados en este estudio.

## **MARCO TEÓRICO**

### **1. ANTECEDENTES**

#### **1.1 Definición**

Crisis epiléptica es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro. El término crisis epiléptica se refiere al cambio conductual (alteraciones motoras y/o sensoriales) debido asincronías, alteraciones y disparos rítmicos de una población de neuronas. Epilepsia es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere la aparición de al menos, una crisis epiléptica <sup>1</sup>. Crisis epilépticas generalizadas son las que se originan en algún punto de redes de descarga rápida bilateral. Tales redes incluyen estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad del córtex. Aunque en crisis aisladas el comienzo puede aparecer focalizado, la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas <sup>2</sup>. Crisis epilépticas focales (sustituye al término parciales) Tienen su origen en redes limitadas a un hemisferio. La localización puede ser más o menos amplia. Las crisis focales pueden iniciarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el comienzo ictal es consistente entre una crisis y otra, con patrones preferenciales de propagación que pueden afectar al hemisferio contralateral <sup>2</sup>.

El término síndrome epiléptico se refiere a un trastorno caracterizado por un grupo de signos y síntomas que ocurren en conjunto, incluyen factores como tipo de crisis, causas, aspectos anatómicos, factores precipitantes, edad de inicio, gravedad, cronicidad y pronóstico, que tienen implicaciones pronosticas y terapéuticas <sup>2</sup>.

#### **1.2 Epidemiología**

La epilepsia es una de las principales y más frecuentes enfermedades neurológicas crónicas, que afecta del 0.5 al 1.5% de la población mundial. Se



estima que la incidencia mundial de epilepsia es de 24 a 53 por 100,000 habitantes en países desarrollados y de 49.3 a 190 por 100,000 habitantes en países en desarrollo. Se asume que es mayor la incidencia en la infancia que en la adultez. La epilepsia en la infancia presenta una incidencia del 1.8% a nivel mundial, sin embargo en América Latina se estima entre 2.7 a 8 por 1000 habitantes. En México algunos informes calculan una prevalencia del 1.2 al 3% en toda su población. En un trabajo de investigación del INP que se realizó de enero 2011 a diciembre del 2012 se encontró que se ingresaron 192 pacientes con diagnóstico de epilepsia la mayoría fueron masculino en un 54% y la frecuencia de las principales etiologías fueron: 16.4% con antecedentes heredofamiliares, el 62% fueron epilepsias sintomáticas con predominio de hipoxia en 21%, seguido por la prematuridad 12%, criptogénicos en 26% e idiopáticos en 4%. En este estudio las comorbilidades asociadas un 55% presento retraso psicomotor <sup>3</sup>.

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida solamente por el retraso mental. Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de esta oscila entre 4 y 10 por cada 1,000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100,000 habitantes por año. La tasa de prevalencia en los países latinoamericanos es más elevada a comparación de países desarrollados, actualmente se calcula una prevalencia de 14 a 57 por cada 1,000 habitantes. En México el número aproximado de personas que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 a 2 millones de habitantes. De esta población hasta el 76% tienen un inicio en la infancia. En general se acepta que el 5% de la población tendrá una crisis convulsiva a lo largo de su vida, mientras que la frecuencia de epilepsia oscila entre el 1 y 3% <sup>1,3</sup>.

Entre niños con epilepsia (aproximadamente 1.5-1.8 % en México), la frecuencia de estado epiléptico es del 1-5%, domina en lactantes. La principal etiología del estado epiléptico en nuestro medio son las neuroinfecciones y la suspensión del anticonvulsivo, aunque en neonatos domina la encefalopatía Hipóxico-Isquémica <sup>3</sup>.

### 1.3 Fisiopatología

Las crisis epilépticas son el fenómeno clínico resultante de una hiperexcitabilidad neuronal anormal. Una crisis epiléptica es un disturbio intermitente y estereotipado de la conciencia, comportamiento, emoción, función motora, percepción o sensación, derivado de una súbita, ocasional y excesiva descarga neuronal. La epilepsia es la condición que se establece cuando estas crisis son recurrentes a lo largo del tiempo. En la actividad epiléptica existe una descarga anormal e hipersincrónica de una población neuronal. Estas descargas eléctricas se producirían por un desbalance en los mecanismos excitadores e inhibidores cerebrales. Este hecho podría estar asociado a una disminución de los mecanismos inhibitorios centrales o a un aumento en la actividad excitadora.<sup>2,3</sup>

1) Disminución de los mecanismos inhibitorios centrales: el GABA tiene como función principal regular negativamente los fenómenos excitadores cerebrales. Hay 3 tipos de receptores: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>. El primero se encuentra postsinápticamente en las dendritas, en la membrana somática y en el segmento inicial del axón de todas las neuronas<sup>2,3</sup>. Este neurotransmisor contiene sitios de unión para el GABA, picrotoxina, neuroesteroides, barbitúricos y benzodiazepinas y cierra un canal para el cloro. Al unirse el GABA a su sitio receptor se produce la apertura del canal y por lo tanto ingresa cloro al interior celular ocasionando la hiperpolarización de la membrana celular y se inhibe la descarga neuronal<sup>1,3</sup>. El GABA<sub>B</sub> se encuentra en la membrana postsináptica y en los terminales presinápticos y probablemente se halle acoplado a canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>. La activación del receptor postsináptico incrementa la conductancia al K<sup>+</sup>, esto produce un potencial inhibitorio lento. La activación del receptor presináptico disminuye la entrada de calcio y en consecuencia la liberación de neurotransmisores monoaminérgicos y aminoácidos excitadores. El GABA<sub>C</sub> es también un ionóforo al Cl pero insensible a las benzodiazepinas<sup>1,3</sup>.

2) Aumento de la actividad excitadora central: hay evidencias de la existencia de un incremento en la respuesta de los receptores para aminoácidos excitadores, en especial del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA)<sup>1,3</sup>. Se trata de proteína que contiene sitios de reconocimiento al Glutamato (Glu) y a otras sustancias tales como la Glicina (Gly) y las poliaminas<sup>1,3</sup>. El receptor cierra un canal para Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>. La activación del receptor NMDA por Glu produce la apertura del canal iónico central que produce la despolarización y excitación neuronal. La activación de los receptores NMDA en el hipocampo, la corteza cerebral o en cuerpo estriado produce un patrón de descargas intermitentes que se encuentra relacionado con el paroxismo de despolarización del potencial de acción. Dicho patrón es similar a la actividad que se observa durante la descarga de un foco epiléptico. Reorganización neuronal y cambios plásticos relacionados con la epilepsia se postula que la recurrencia de las descargas podría inducir en los pacientes refractarios al tratamiento, cambios adaptativos neuronales responsables de alteraciones cognitivas y conductuales. Se ha demostrado que las crisis podrían provocar cambios a largo plazo en la eficacia sináptica, potenciación a largo plazo a través de la activación de receptores NMDA y aumento del Ca intracelular. Estos cambios en la reorganización sináptica podrían ser permanentes<sup>4,5</sup>.

#### **1.4 Etiopatogenia**

En lugar de los términos idiopática, sintomática y criptogénica, se recomiendan los siguientes tres términos y sus conceptos asociados:

1. Genética: El concepto de epilepsia genética es que la epilepsia es, hasta donde se sabe, el resultado directo de un defecto genético que se conoce o se supone que existe, en el que las crisis son el síntoma fundamental de la alteración. El conocimiento sobre las contribuciones genéticas puede derivarse de estudios de genética molecular que se hayan replicado bien e incluso hayan llegado a ser la base de pruebas diagnósticas (por ejemplo SCN1A y síndrome de Dravet), o la evidencia del papel esencial del componente genético puede venir de estudios familiares apropiadamente diseñados. El hecho de que se determine como genética la naturaleza

fundamental de la alteración no excluye la posibilidad de que factores ambientales (fuera del individuo) puedan contribuir a la expresión de la enfermedad <sup>6</sup>.

2. Estructural/metabólica: Conceptualmente, hay una condición o enfermedad estructural o metabólica que, en estudios apropiadamente diseñados, se ha demostrado que se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar epilepsia. Las lesiones estructurales por supuesto incluyen trastornos adquiridos como accidente cerebrovascular, traumatismos e infecciones. También pueden ser de origen genético (por ejemplo esclerosis tuberosa, muchas malformaciones del desarrollo cortical); sin embargo, tal y como lo entendemos hoy, hay una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia <sup>6</sup>.
3. Causa desconocida: Desconocida tiene la intención de ser neutral y designar el hecho de que la naturaleza de la causa subyacente es desconocida todavía; puede tener en su núcleo un defecto fundamentalmente genético o puede ser la consecuencia de una alteración diferente y todavía no reconocida <sup>6</sup>.

### **1.5 Clasificación**

La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha revisado conceptos, terminología y enfoques para clasificar crisis y formas de epilepsia. Las crisis se han redefinido como generalizadas o focales dependiendo de si ocurren y afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente (crisis generalizadas) o en redes limitadas a un hemisferio, bien localizadas o más ampliamente distribuidas (focales). Se ha simplificado la clasificación de las crisis generalizadas. No existe una clasificación natural para las crisis focales; las crisis focales deben describirse de acuerdo a sus manifestaciones (por ejemplo discognitivas o focales motoras). Los conceptos de generalizado y focal no se aplican a los síndromes electro-clínicos <sup>7,8</sup>.

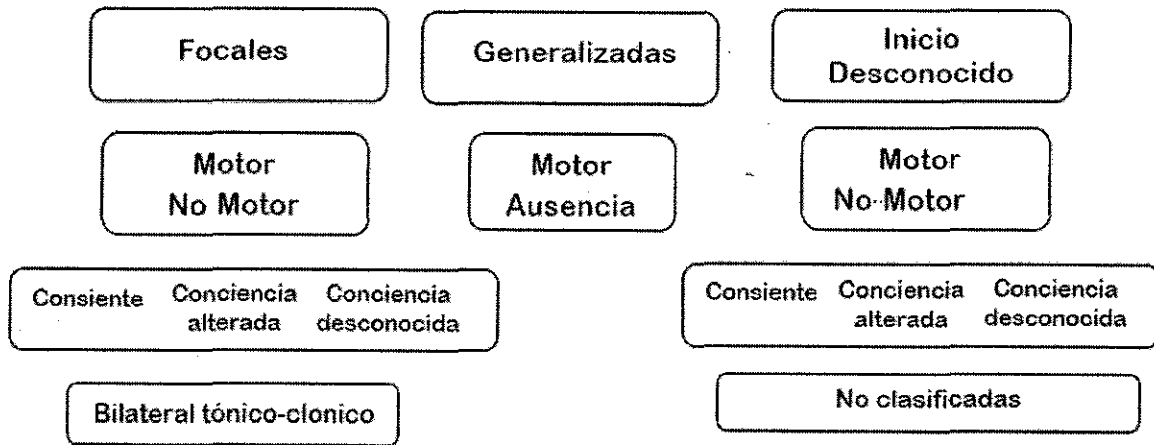
Las crisis generalizadas se originan en algún punto que se localiza dentro de redes distribuidas bilateralmente y que las involucra rápidamente. Estas redes

bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no incluyen necesariamente la corteza entera. Aunque los inicios de las crisis individuales pueden parecer localizados, la localización y lateralización no son constantes de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas <sup>7,8</sup>.

Las crisis epilépticas focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar muy localizadas o distribuidas más ampliamente. Las crisis focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el inicio ictal es constante de una crisis a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral donde el foco epiléptico es considerado como, el área cerebral limitada con actividad ictal, derivada de una respuesta de hiper-excitabilidad neuronal. En algunos casos, sin embargo, hay más de una red, y más de un tipo de crisis, pero cada tipo de crisis individual tiene un lugar de inicio constante. Las crisis focales no pertenecen a ningún grupo reconocido de clases naturales basadas en el conocimiento actual de los mecanismos implicados <sup>7,8</sup>. El término espasmos epilépticos como hay un conocimiento inadecuado para tomar una decisión firme sobre si los espasmos debían clasificarse como focales, generalizados o ambos. Se han colocado en su propio grupo como desconocidos <sup>9</sup>. La nueva clasificación no representa un cambio fundamental, pero permite una mayor flexibilidad y transparencia en el nombramiento de tipos de crisis. La clasificación es operativa y no en base a los mecanismos fundamentales. Los motivos de revisión incluyen claridad de nomenclatura, capacidad para clasificar algunos tipos de convulsiones focales o generalizadas y la clasificación al inicio es desconocido. Las convulsiones se dividen en Inicio focal, generalizada, desconocido, con subcategorías de motor, motor, con conciencia conservada, deteriorado o desconocido. La clasificación operacional de ILAE 2016 de tipos de crisis: esquema básico y ampliado (Cuadro 1| y 2) <sup>9,10</sup>.

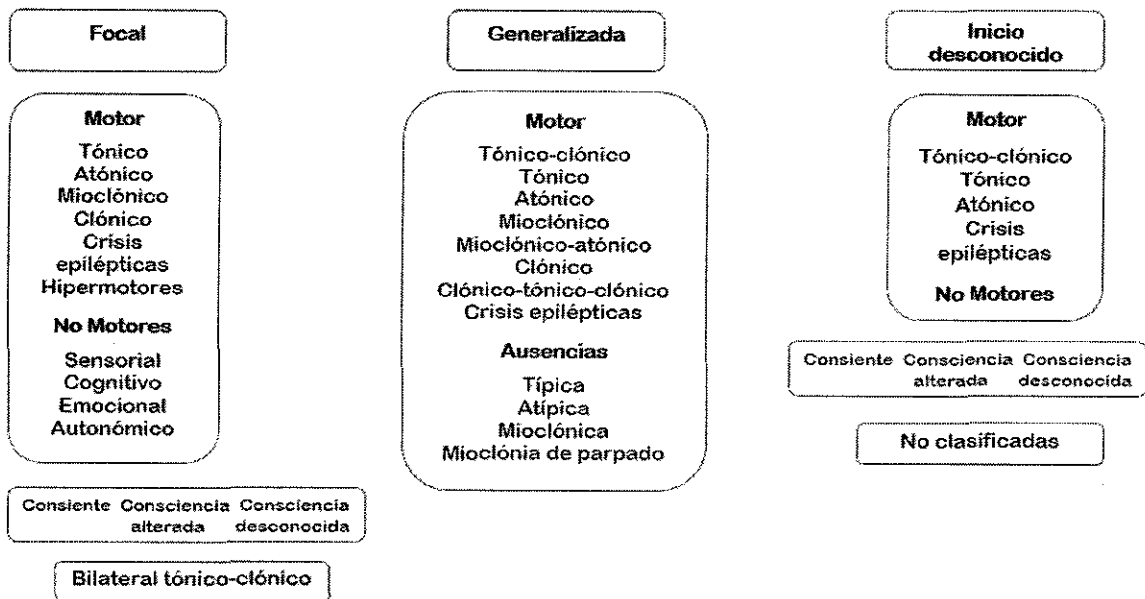
Cuadro 1. Tipos de epilepsia, esquema básico (Tomado de ILAE, 2016)

### Clasificación operacional de la ILAE 2016



Cuadro 2. Clasificación operacional (Tomado de ILAE, 2016)

Clasificación operacional de ILAE 2016 de tipos de crisis: esquema ampliado.



Las definiciones de los tipos de crisis de la actual clasificación son descritos a continuación (Cuadro 3).

Cuadro 3: Definición del tipo de crisis (Tomado de ILAE, 2016).

Tipos de crisis convulsivas	
Tipo de crisis	Definición
Tónica	un aumento sostenido en la contracción muscular que dura unos pocos segundos a minutos

<b>Atónica</b>	Pérdida repentina o disminución del tono muscular sin aparente anterior mioclónicas o tónico evento dura ~ 1 a 2 s, con cabeza, tronco, mandíbula o musculatura de la extremidad.
<b>Mioclónica</b>	Repentino, breve (< 100 ms) involuntario solo o múltiples contracción(s) de músculos (s) o grupos de músculos de topografía variable (miembro axial, proximal, distal).
<b>Clónica</b>	mover de un tirón, ya sea simétrica o asimétrica, es regularmente repetitivo e implica a los mismos grupos musculares
<b>Espasmos epilépticos</b>	Una repentina flexión, extensión o mixta extensión – flexión de músculos predominantemente proximal y de tronco que es generalmente más sostenido que un movimiento mioclónico pero no tan sostenido como un convulsión tónica. Pueden ocurrir formas limitadas: muecas, cabeza colgantes o sutiles movimientos del ojo. Los espasmos epilépticos ocurren con frecuencia en grupos. Los espasmos infantiles son la forma más conocida, pero los espasmos pueden ocurrir en todas las edades.
<b>Hipermotoras</b>	Destacada actividad motora bimanual o bípedo como patear y golpear, aplaudir y frotamiento de ambas manos, abrazarse, a veces con automatismos sexuales y cambios autonómicos con o sin conciencia preservada
<b>Sensoriales</b>	Una experiencia perceptiva no causada por estímulos adecuados en el mundo externo.
<b>Cognitivas</b>	Relativas al pensamiento y más funciones corticales, como la percepción espacial, memoria, lenguaje, praxis. El término anterior para uso similar era psíquico.
<b>Emocionales</b>	Convulsiones que se presentan con una emoción o la apariencia de tener una emoción como una característica temprana o prominente, como el miedo, la espontánea alegría o euforia, risa (gelastic) o llorar (dacrystic).
<b>Autonómicas</b>	Una alteración distinta de la función de sistema nervioso autónomo que implica pupilar, cardiovascular y gastrointestinal, vasomotora y funciones termoreguladoras.
<b>Tónico-clónica</b>	Una secuencia que consiste en una tónica seguida de una fase clónica.
<b>Mioclónica- atónica</b>	Un tipo de convulsión generalizada de un tirón mioclónico conduce a una caída atónica. Este tipo fue llamado previamente mioclónica menor y a menudo se asocia con epilepsia con convulsiones mioclónica atónica.
<b>Clónica- tónico-clónica</b>	Una o varias sacudidas de extremidades bilateral, seguida de una convulsión tónico-clónica. Los tirones iniciales pueden ser considerados para ser un breve período de clonus o mioclono. Convulsiones con esta característica son comunes en la epilepsia mioclónica juvenil.
<b>Típica</b>	Un inicio repentino, interrupción de las actividades en curso, una mirada en blanco, posiblemente una breve desviación ascendente de los ojos. Generalmente, el paciente será insensible cuando habla de. Duración es de unos pocos segundos a medio minuto con una recuperación muy rápida. Aunque no siempre está disponible, un EEG muestra descargas epileptiformes generalizadas durante el evento.
<b>Atípica</b>	Una convulsión de ausencia con cambios en el tono que son más pronunciadas que en ausencia típica o el inicio o cese no es abrupta, a menudo asociado con actividad generalizada, irregular y lenta.
<b>Mioclónica de párpado</b>	Una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones 1. Por lo menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) que ocurre > 24 h aparte; 2. una convulsión no provocada (o reflejo) y una probabilidad de más convulsiones similares al riesgo de recurrencia general (60%) después de dos convulsiones no provocadas, que ocurre en los próximos 10 años; 3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia. La epilepsia se considera resolver para las personas que tenían un síndrome de epilepsia dependiente de la edad pero ahora están más allá de la edad aplicable o

	aquellos que han permanecido libres de ataques durante los últimos 10 años, con no hay medicinas contra las convulsiones de los últimos 5 años.
<b>Consciencia</b>	Un aspecto de consciencia referente al conocimiento de su entorno.
<b>Consciencia alterada</b>	Deterioro o pérdida de la consciencia es una característica de las convulsiones focales conciencia deteriorada, anteriormente llamado asimientos parciales complejos. Alteración de la conciencia también se observa en otros tipos de crisis
<b>Consciencia desconocida</b>	Una convulsión que no se puede especificar el grado de consciencia.
<b>Bilateral tónica-clónica</b>	Lados derecho e izquierdo del hemisferio cerebral.
<b>Pérdida de la conciencia</b>	Una convulsión que no se puede especificar el grado de consciencia
<b>Focal</b>	Originado dentro de redes limitadas a un hemisferio. Puede ser discretamente localizado o distribuido más ampliamente. Las convulsiones focales pueden originarse en las estructuras subcorticales.
<b>Generalizada</b>	Se origina en algún punto dentro y contraratar rápidamente, bilateralmente distribuidos redes.
<b>Focal bilateral Tónica-clónica</b>	Es un tipo de convulsión con inicio focal, ya sea motor o sin motor, con conciencia o conciencia deteriorada, progresando a actividad tónico-clónicas bilateral. El término previo era asimiento con inicio parcial con generalización secundaria.
<b>Generalizada tónico clónica</b>	Contracción tónica simétrica bilateral y luego bilateral contracción clónica de los músculos somáticos, generalmente asociados a fenómenos autonómicos y pérdida de la conciencia. Estos ataques participan redes en ambos hemisferios en el inicio de la convulsión.
<b>Motor</b>	Consiste en musculatura en cualquier forma. El acto motor podría consisten en un incremento (positivo) o disminuir (negativo) en la contracción muscular para producir un movimiento.
<b>No motor</b>	Tipos de convulsiones focales o generalizadas que no impliquen actividad motora.
<b>No clasificadas</b>	Se refiere a un tipo de convulsión que no puede ser descrito por la clasificación de la ILAE de 2015 por falta de información o características clínicas inusuales

## 1.6 Diagnóstico

Este se realiza con la historia clínica completa con énfasis en el padecimiento actual con la descripción completa de las crisis que presenta el paciente, el tipo, la duración de la misma, si existen fenómenos sensitivos o conductuales previos, si existe periodo posictal etc. los antecedentes heredo-familiares de epilepsia o crisis febriles; perinatales como la hipoxia neonatal, el nacimiento prematuro, hiperbilirrubinemia, apneas, sepsis, manejo ventilatorio fase III, y/o crisis neonatales; así como los personales patológicos destacando traumatismo cráneo – encefálico, infecciones del sistema nervioso central, crisis febriles o alguna enfermedad sistémica <sup>11,12</sup>. Dentro de los paraclínicos es importante la realización de electroencefalograma con pruebas de activación como la privación de sueño, la



apertura y cierre palpebral, hiperventilación y fotoestimulación, recordando siempre que este es un auxiliar diagnóstico, otro estudio del cual podemos echar mano es del estudio polisomnográfico con electroencefalograma si las crisis son predominantemente nocturnas o el video–electroencefalograma si la semiología del cuadro no es clara <sup>11,12</sup>. De acuerdo al grupo etario pueden realizarse exámenes de laboratorio como química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas funcionales hepáticas, biometría hemática, e inclusive, tamiz metabólico ampliado y estudio de líquido cefalorraquídeo. Dentro de los estudios de gabinete, es de suma importancia la realización de un estudio tomográfico craneal de preferencia con medio de contraste sobre todo si el paciente es menor de 2 años o las crisis son parciales y si la sospecha clínica nos dirige a una probable disgenesia cerebral o síndrome neurocutáneo, el estudio de elección será la imagen de resonancia magnética, e incluso de acuerdo al caso podemos utilizar la angio–resonancia o angiografía por sustracción digital <sup>12,13</sup>.

La historia clínica deberá recabarse de acuerdo con los lineamientos señalados por el Plan de Acción Contra la Epilepsia, a todos los pacientes referidos al CAIE deberán realizarse los siguientes estudios:

- 1) Biometría hemática;
- 2) Glicemia, calcio y fósforo;
- 3) Examen general de orina;
- 4) Electroencefalograma;
- 5) Estudios opcionales: Curva de tolerancia a la glucosa de cuatro horas. - Estudio de líquido cefalorraquídeo. EEG activado de sueño;
- 6) Niveles séricos de antiepilépticos;
- 7) Otros estudios requeridos por el Neurólogo. (TAC de cráneo) <sup>12,13</sup>.

Una vez hecho el diagnóstico e iniciado el tratamiento se vigilará al paciente por dos a seis meses y posteriormente será referido al 1er nivel de atención, con resumen que contenga diagnóstico, tratamiento y orientación para rehabilitación, es aconsejable la valoración anual <sup>12,13</sup>.

## **1.7 Terapéutica**

El tratamiento de la epilepsia se basa en la prescripción de antiepilépticos pero la atención requiere de un manejo integral para el paciente y su familia que contemple el desarrollo de habilidades cognitivas, deportivas, laborales y emocionales <sup>14</sup>.

Lo primero es integrar un buen diagnóstico y definir si requiere de un fármaco antiepiléptico. Es necesario considerar el riesgo-beneficio en el paciente lo cual, depende de múltiples factores, entre los que se incluyen: edad de inicio, tipo de crisis, etiología, presencia de anomalías concomitantes, así como la adecuada selección del fármaco antiepiléptico (FAE) y la susceptibilidad de respuesta de cada individuo <sup>14</sup>.

Este último factor es relevante debido a que se pueden presentar tres situaciones durante el tratamiento de esta patología:

- 1) Las crisis epilépticas se controlen adecuadamente por el tratamiento farmacológico. Este panorama se presenta en 60-70%;
- 2) El paciente epiléptico puede presentar resistencia innata o adquirida al tratamiento farmacológico (30% son fármaco-resistentes y existen poblaciones y tipos de epilepsia que son más susceptibles de este fenómeno);

Las crisis pueden desaparecer por si solas, es decir, hay una remisión espontánea; estas se presentan en porcentaje variable según el tipo de crisis convulsiva <sup>14</sup>.

### **1.7.1 Principales características farmacológicas de los FAEs: Monoterapia y Politerapia**

De acuerdo a la literatura, la eficacia y mecanismos de acción y la tolerabilidad son similares entre los FAEs de primera y segunda generación; sin embargo, los FAE novedosos como el levetiracetam, la gabapentina, y la vigabatrina presentan menos interacciones y mejor perfil farmacocinético que los anteriores, favoreciendo el efecto terapéutico de estos fármacos. Cabe mencionar que aunque la elección del FAE depende de los factores anteriormente citados se utilizan fármacos de primera línea, es decir aquellos que son de primera elección

para un tipo de epilepsia en función de las evidencias clínicas y experimentales <sup>14</sup>. Actualmente, en literatura se considera adecuado iniciar el tratamiento antiepiléptico con monoterapia, sin embargo aproximadamente el 30% de los pacientes epilépticos no responden a una o varias monoterapias y en ellos se recurre al uso de dos o más fármacos antiepilépticos (FAEs). Además, la existencia de epilepsias especialmente resistentes al tratamiento farmacológico es necesario recurrir a la politerapia, esto con el fin de aumentar la eficacia terapéutica. Por lo que, este tipo de terapia busca aunar los mecanismos de acción de los FAEs, que actúen sobre determinado tipo de crisis evitando la toxicidad aditiva y las interacciones farmacocinéticas <sup>14,15</sup>.

Los FAEs, al igual que otros fármacos presentan interacciones farmacológicas, debido a que sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas de los FAEs entre sí y con otros fármacos aumentan o reducen los niveles séricos y, como consecuencia, sus efectos. Estas interacciones son frecuentes y clínicamente relevantes. Estas son variables y difíciles de predecirla intensidad e incluso la dirección de cada interacción. Cuando se pueden medir los niveles séricos de los FAEs afectados existe la posibilidad de controlar la interacción farmacocinética y corregir su influencia. Sin embargo, el mayor problema surge en los casos en los que la interacción es desconocida o no puede controlarse mediante la monitorización de los niveles séricos impactando en el efecto terapéutico del fármaco <sup>14,15</sup>.

### **1.7.2 Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos**

Los FAE tienen como mecanismo de acción: 1) la inhibición o bloqueo de los canales de sodio; 2) la inhibición o bloqueo de los canales de calcio; 3) la inhibición de los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA-kainato; 4) la potenciación de los canales de potasio; 5) la potenciación de los receptores gabérgicos GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>, a los cuales se ha incorporado un nuevo mecanismo con el levetiracetam, que actúa sobre la proteína de la membrana de las vesículas sinápticas, favoreciendo la liberación de los neurotransmisores que están en su interior <sup>16</sup>. Se ha propuesto que los fármacos antiepilépticos se clasifiquen en función de sus mecanismos de acción en los siguientes grupos:

a) Antiepilépticos que actúan principalmente sobre canales iónicos: Carbamacepina (CBZ), Fenitoína (PHT), Lamotrigina (LTG), Oxcarbacepina (OXC), Pregabalina (PGB).

b) Antiepilépticos que actúan principalmente potenciando el tono gabaérgico: Carbamazepina (CZP), Fenobarbital (PB), Gabapentina (TGB), Vigabatrina (VGB). Antiepilépticos que actúan a través de múltiples mecanismos de acción: Fenobarbital (FBM), Gabapentina (GBP), Topiramato (TPM), Acido Valproico (VPA).

c) Antiepilépticos que actúan por otros mecanismos: Levetiracetam (LEV)<sup>17,18</sup>.

Muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos de acción y, en ocasiones, no se sabe con seguridad cuál de ellos es el más relevante en su acción anticonvulsiva. Además, unos efectos pueden repercutir sobre otros; por ejemplo, un inhibidor de canales de sodio o de calcio puede reducir el tono glutamatérgico al inhibir la liberación de glutámico<sup>17,18</sup>.

### 1.7.3 Fármacos Antiepilépticos

El fármaco a seleccionar se escoge en base a diferentes criterios entre los que destacan: a) Mecanismos de acción del fármaco; b) Eficacia; c) Tolerancia; d) Efectos secundarios (indeseables, idiosincráticos); e) Accesibilidad al medicamento (costo, número de tomas al día); g) Siempre recordar epileptogénesis; h) La Monoterapia debe ser una constante; i) La dosis del medicamento debe iniciarse en forma paulatina o retirarla de la misma forma; k) Tomar en cuenta si el paciente es medicado con otro tipo de fármaco, para establecer posibilidades de interacciones farmacológicas, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas<sup>17</sup>.

La farmacocinética de cada uno de los medicamentos antiepilépticos debe tenerse en cuenta en el manejo del enfermo con epilepsia principalmente la vida media de cada fármaco ya que de ella depende el número de dosis diarias que requerirá el paciente, recordando que debe alcanzarse cuatro vidas medias para alcanzar un "estado estable", necesario para que el medicamento antiepiléptico sea eficaz. Al igual que la mayoría de las enfermedades, en el tratamiento de la epilepsia, además de los criterios arriba señalados, debe iniciarse preferentemente con un

solo fármaco (monoterapia) y cuando habiendo administrado a la dosis adecuada, con controles mediante niveles séricos terapéuticos (cuando sea posible practicarlos), durante el tiempo suficiente para haber alcanzado un "estado estable" y con la certeza de que el paciente toma regularmente el medicamento, se agregará un segundo fármaco si aún no se obtiene un control de las crisis <sup>16,17</sup>.

Existen algunos principios generales para establecer la posibilidad de politerapia en un paciente. En términos globales, un 75% de los pacientes se podrán controlar con un solo medicamento, pero si es necesario agregar otro medicamento es importante recordar antes: a) Llegar a dosis máxima tolerable; b) Administrarlo a intervalos adecuados; c) Alcanzar niveles terapéuticos; d) Estar seguros del diagnóstico de Epilepsia y del diagnóstico diferencial. La dosis recomendada de los AE y sus intervalos son muy importantes a recordar y cuando administramos politerapia en un paciente es importante conocer las interacciones farmacológicas <sup>15,16</sup>.

Por regla general, cuando se alcanzan tres años sin crisis puede suspenderse el tratamiento antiepiléptico, este periodo de tiempo puede reducirse a dos años en los niños con ausencias típicas; debe prolongarse hasta cinco años en niños con epilepsias con crisis parciales sintomáticas y hasta 10 años a más en los que padecen epilepsia mioclónica juvenil. Casi todas las recidivas se producen en el primer año, todavía durante la supresión del fármaco y 80% de los pacientes vuelven a controlarse reinstaurando la medicación que había sido eficaz anteriormente. Para intentar obviar las recidivas se debe anular 20% de la dosis total en los primeros tres meses, otro 20% en los tres meses siguientes y después 20% cada dos meses, de modo que se prolongue la suspensión del medicamento durante un año. Si el paciente está tomando dos fármacos, se anula primero el teóricamente menos eficaz y después el que consiguió el control definitivo de las crisis cada uno de ellos a lo largo de un año <sup>17</sup>.

#### **1.7.4 Primera Generación**

El primer fármaco utilizado para el tratamiento de la epilepsia fue el bromuro a finales del siglo XIX y que debido a su elevada toxicidad fue sustituido por los barbitúricos a principios del siglo XX. El primer barbitúrico comercializado fue el ácido dietilbarbitúrico (barbital, malonal y gardenal), posteriormente se sintetizaron otros barbitúricos; entre ellos, el fenobarbital, el cual se convirtió en uno de los fármacos antiepilépticos más usados a partir de la década de los treinta, sin embargo, debido a los efectos secundarios que produce, su uso es menos frecuente y se limita al tratamiento de crisis convulsivas neonatales, crisis tónico-clónicas generalizadas y, en un menor grado, a crisis parciales complejas <sup>18</sup>.

En 1938, Houston Merrit descubrió la difenilhidantoina (fenitoína), fármaco con excelentes propiedades antiepilépticas que actualmente representa uno de los principales medicamentos usados en la terapéutica de la epilepsia. En 1945 se desarrolló la trimetadiona (Tridione) como el primer medicamento para tratar las crisis de ausencia. Durante los siguientes 15 años se desarrollaron una serie de nuevos medicamentos antiepilépticos, todos ellos variaciones de la misma estructura química básica, que resultaron eficaces en el tratamiento de esta patología <sup>18,19,20</sup>.

#### **1.7.5 Segunda Generación**

En la década de los 60's se anexan nuevos fármacos antiepilépticos como las benzodiacepinas (diazepam, Valium, 1960), la CBZ (Tegretol, 1974) y el VPA (Depakene, 1978). Posteriormente se anexaron derivados benzodiacepínicos: como el clonazepam, loracepam y el midazolam para el síndrome Lennox-Gastaut y como variante en las crisis de ausencia y mioclónicas <sup>18,19,20</sup>.

#### **1.7.6 Tercera Generación**

Actualmente, el uso de los llamados "fármacos de tercera generación" como el estiripentol, lacosamida, y rufinamida, tiene la finalidad de que sean más específicos para cada tipo de epilepsia y con la menor cantidad de efectos secundarios <sup>18,19,20</sup>.

Cuadro 4. Clasificación de Fármacos por generaciones. Fuente: Epilepsy Foundation, 2010.

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Bromuro	Clordiazepóxido	Vigabatrina
Bórax	Sultiamina	Zonisamida
Fenobarbital	Diazepam	Lamotrigina
Mefobarbital	Carbamazepina	Oxcarbazepina
Fenitoina	Valproato	Felbamato
Acetazolamida	Clonazepam	Gabapentina
Trimetadiona	Clobazam	Topiramato
Mefenitoina		Tiagabina
Parametadiona		Levetiracetam
Corticosteroides /ACTH		Pregabalina
Fenacemida		Sorizamida
Fensuxicimida		Rufinamida
Primidona		Lacosamida
Metsuximida		Etil-carbamazepina
Etosuximida		Retigabina

Cuadro 5. Medicamentos para primer, segundo y tercer nivel de atención  
Fuente: 2011; PLM 2009 N: Neurológicos; NN: No Neurológicos.

FAEs	Indicaciones Terapéuticas	Mecanismo de acción principal	Tipo de crisis en las que se utiliza	Efectos Adversos que puede llegar a generar
<b>Ácido Valproico</b> Dosis: 15-60 mg/Kg/día Cada 8 hr	Epilepsia Migraña Trastorno bipolar	Incrementa concentración de GABA	Crisis convulsivas parciales con generalización	N: ataxia, sedación, tremor, somnolencia NN: hepatotoxicidad, trombocitopenia, irritación gastrointestinal
<b>Carbamazepina</b> Dosis: 20-30 mg/Kg/día Cada 8 hr	Epilepsia Dolor neuropático	Inhibición de canales de Na <sup>+</sup>	Crisis parciales complejas, crisis secundariamente generalizadas	N: mareo, visión doble, vértigo NN: anemia aplásica, leucopenia, irritación, daño gastrointestinal, hepatotoxicidad, prurito
<b>Clobazam</b> Dosis: 0.2-1 mg/Kg/día Cada 8 hr	Epilepsia Ansiolítico Sedante	Inhibición del GABA	Crisis parciales complejas, tónico-clónicas, mioclónicas	N: confusión, somnolencia, incoordinación muscular, visión doble NN: estreñimiento, prurito
<b>Clonazepam</b> Dosis: 0.2-0.5 mg/Kg/día	Epilepsia Ansiolítico	Potencia la función de los receptores GABA	Crisis parciales complejas	N: ataxia, sedación, letargia NN: anorexia

<b>Etosuximida</b> Dosis: 25-40 mg/Kg/día	Epilepsia Ausencias	Inhibición de los canales de $Ca^{+2}$	Crisis de Ausencia	N: ataxia, letargia y dolor de cabeza NN: irritación gastrointestinal, prurito, mielosupresión
<b>Fenitoína</b> Dosis: 7-10 mg/Kg/día	Epilepsia	Inhibición de los canales de $Ca^{+2}$ y $Na^{+}$	Crisis tónico clónicas generalizadas, estado epiléptico	N: mareo, visión doble, ataxia, confusión NN: neuropatía, linfadenopatía, osteomalasia, hepatotoxicidad, prurito
<b>Fenobarbital</b> Dosis: 5-7 mg/Kg/día	Epilepsia Sedante	Posiblemente, potenciación de la inhibición sináptica por una acción en el receptor $GABA_A$	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, estado epiléptico	N: sedación, ataxia, confusión, mareos, disminución de la libido, depresión NN: prurito, hepatotoxicidad
<b>Gabapentina</b> Dosis: 25-40 mg/Kg/día	Epilepsia Dolor neuropático	Análogo del GABA que incrementa la respuesta de este neurotransmisor	Crisis parciales	N: sedación, mareos, ataxia, astenia NN: irritación gastrointestinal, ganancia de peso, edema.
<b>Lamotrigina</b> Dosis: 4-10 mg/Kg/día	Epilepsia Trastorno bipolar	Bloqueo de los canales de $Na^{+}$ , con inhibición de la liberación de glutamato y aspartato	Crisis parciales, tónico-clónicas, atípicas, ausencia, mioclonicas	N: mareos, visión doble, sedación, ataxia, cefalea No neurológicos: reacciones de hipersensibilidad, cefalea
<b>Levetiracetam</b> Dosis: 30-60 mg/Kg/día	Epilepsia	Mecanismo exacto desconocido. Su efecto se atribuye a fijación a receptores SV2A	Crisis parciales con o sin generalización secundaria, epilepsia mioclónica juvenil	N: confusión, depresión, incoordinación, psicosis, cefalea NN: anemia, leucopenia, erupción cutánea
<b>Oxcarbazepina</b> Dosis: 8-30 mg/Kg/día	Epilepsia Dolor Neuropatía	Bloqueo de los canales de $Na^{+}$ tipo T	Crisis parciales	N; astenia, ataxia, mareos, visión doble NN: anemia aplásica, leucopenia, irritación gastrointestinal, hepatotoxicidad, prurito
<b>Primidona</b> Dosis: 20-40 mg/Kg/día	Epilepsia	Favorece la actividad gabaérgica	Crisis parciales secundariamente generalizadas, mioclónicas	N: sedación, ataxia, confusión, mareo, disminución de la libido, depresión NN: hipersensibilidad
<b>Topiramato</b> Dosis:	Epilepsia	Modula el funcionamiento	Crisis parciales tónico-clónicas	N: sedación, ataxia, confusión, mareos,



4-7 mg/Kg/día		de los canales de Na <sup>+</sup>	secundariamente generalizadas	disminución de la libido, depresión NN: prurito, glaucoma
<b>Vigabatrina</b> Dosis: 100-200 mg/Kg/día	Epilepsia	Inhibición enzimática dosis-dependiente de la gaba-transaminasa	Crisis convulsivas, espasmos	N: dolor de cabeza, fatiga, mareo, tremor, agitación, defectos en el campo visual, visión doble NN: náusea, vómito, diarrea, ganancia de peso, prurito

### 1.8 Interacciones farmacocinéticas entre antiepilépticos

Los FAE clásicos con metabolismo hepático (isoenzimas del citocromo P-450) son los que presentan mayor número de interacciones. Los FAE de segunda y tercera generación presentan menos o ninguna interacción con el resto de los FAE. Tomando como base sus características farmacocinéticas, en la tabla IV se recogen las interacciones farmacocinéticas entre los FAE <sup>22,23</sup>.

Idealmente, la asociación de FAE debería sumar mecanismos diferentes para conseguir mayor eficacia sin aumentar la toxicidad, pero el desconocimiento de la etiopatogenia de la epilepsia en general, y de la causa de la epilepsia de un paciente concreto en particular, impide que en la actualidad se pueda hacer la elección mediante este criterio. En su ausencia, la selección de los FAE de una asociación debe basarse en datos de eficacia y toxicidad demostrada mediante ensayos clínicos. Las interacciones farmacocinéticas no son tan importantes si pueden controlarse mediante la monitorización de los niveles. Sin embargo, a pesar de que las bases teóricas de la politerapia racional se establecieron en la década de los noventa, poco se ha avanzado desde entonces para demostrar mediante ensayos clínicos el beneficio de determinadas asociaciones sobre la monoterapia o para comparar los efectos de las asociaciones teóricamente beneficiosas con los de las teóricamente perjudiciales <sup>23</sup>.

En México, existen reportes que demuestran que dependiendo del tipo de población con epilepsia el tratamiento farmacológico es diverso. Ruiz-García y cols., en el 2002 reportan que en población pediátrica donde las crisis generalizadas son las de mayor frecuencia, el FAE en monoterapia más utilizado

es el ácido valproico,<sup>15</sup> mientras que, Suástegui y cols., en el 2009 reportan que en pacientes adultos con epilepsia de inicio tardío el FAE en monoterapia usado preferentemente fue la difenilhidantoína, debido a que el tratamiento de epilepsia es a largo plazo se prefiere monoterapia *versus* politerapia por los efectos colaterales de los fármacos antiepilépticos. Además, de que la mayoría de las veces la politerapia no es necesaria<sup>23,24</sup>.

El tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas (CE) y de la epilepsia se fundamenta en los principios farmacológicos que engloban los mecanismos de acción y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos (FAE) y las interacciones entre ellos. Constituyen la base teórica de la elección de los FAE adecuados, según el tipo de CE, síndromes epilépticos, características demográficas y comorbilidad de los pacientes. Las evidencias científicas extraídas a través del método de elaboración de las guías de práctica clínica (GPC) proporcionan las recomendaciones pertinentes en estas situaciones y se recogen en sus apartados correspondientes<sup>23,24</sup>.

## **1.9 Reacciones adversas de los fármacos antiepilépticos**

Considerando que existe un notable grado de solapamiento entre los distintos FAE en lo que a su eficacia se refiere, el espectro de efectos indeseables, cuyo impacto clínico y frecuencia de presentación puede variar en función de las características del sujeto (edad, sexo, medicación concomitante y patología asociada, entre otros), a menudo es un factor determinante en la elección del fármaco<sup>25</sup>.

### **1.9.1 Tolerabilidad**

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones adversas al comienzo del tratamiento (que limita la velocidad con la que puede instaurarse), la toxicidad dependiente de la dosis aguda y crónica (que limita la posibilidad de aumentar la dosis en caso de ineficacia), la posibilidad de reacciones idiosincrásicas graves

(que puede restringir el uso de los FAE a los casos resistentes) y los efectos teratogénos (que restringen el uso de los FAE en la mujer en edad fértil). En la tabla IV se indican los efectos secundarios más frecuentes o característicos de cada FAE <sup>26</sup>.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México el número aproximado de personas que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 a 2 millones de habitantes. De esta población hasta el 76% tienen un inicio en la infancia. En el Instituto Nacional de Pediatría, la epilepsia es la primera causa de consulta neurológica, por lo que una terapéutica médica basada en una politerapia racional, mecanismo de acción de cada antiepiléptico, su espectro, tolerabilidad y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, es el fundamento de un buen control de crisis y mejora en la calidad de vida.

Aunque es conveniente iniciar el tratamiento antiepiléptico con monoterapia, el 30% de pacientes con epilepsia no responden a una o varias monoterapias y en ellos suele recurrirse a la asociación de dos o más fármacos antiepilépticos (FAE). Por otra parte, hay epilepsias especialmente resistentes al tratamiento farmacológico en las que habitualmente se necesita recurrir a la politerapia.

La asociación de fármacos antiepilépticos (FAE) debería sumar mecanismos diferentes para conseguir mayor eficacia sin aumentar la toxicidad, pero el desconocimiento de la etiopatogenia de la epilepsia en general y de la causa concreta de la epilepsia de un paciente en particular, impide que en la actualidad se haga la selección de los antiepilépticos más adecuados para una asociación mediante este criterio. En su ausencia, la selección de una asociación debería basarse en datos de eficacia y toxicidad obtenidos mediante ensayos clínicos pero, no hay prácticamente ningún ensayo clínico concluyente que sustente las asociaciones que son benéficas o perjudiciales.

Por este motivo el propósito de este estudio es determinar el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica con politerapia y lograr

optimizar los criterios de selección de los antiepilépticos que pueden asociarse incrementando la eficacia en el manejo terapéutico de epilepsia y nuestra **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ES:** ¿Cuál es el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica con politerapia?

### 3. JUSTIFICACION

La epilepsia es la segunda causa de consulta neurológica en todo mundo; afecta a más de 40 millones de pacientes. Aproximadamente 49 a 190 de cada 100,000 habitantes desarrollarán algún tipo de epilepsia de nuevo inicio cada año, más frecuente en los extremos de la vida. De acuerdo a Hauser, 5-10% de la población mundial puede presentar una crisis en algún momento de su vida y 1 a 3% padecerá epilepsia. En México, algunos informes calculan una prevalencia en 1.2 a 3%, otros indican que es de 10 a 20 por 1000 habitantes con epilepsia. Debido a los estudios epidemiológicos las autoridades en salud consideran a la epilepsia un problema de salud pública en México.

La elección de una terapéutica adecuada es la piedra angular en los pacientes con epilepsia, existe dicha necesidad debido a la introducción de nuevos agentes terapéuticos, por lo que es necesario el realizar estudios que nos permitan conocer las interacciones farmacocinéticas de los FAE entre sí y con otros fármacos que aumentan o reducen los niveles séricos y, como consecuencia, sus efectos. Estas interacciones son frecuentes y clínicamente relevantes. Son variables y habitualmente es difícil predecir la intensidad e incluso la dirección de cada interacción.

Debido a que el beneficio de la politerapia sobre la monoterapia no siempre es evidente y el objetivo de la politerapia racional es incrementar la eficacia sin aumentar la toxicidad. Es imprescindible la realización de ensayos clínicos metodológicamente correctos que sustenten la politerapia racional. El gran número de biterapias posibles, que puede seguir creciendo conforme se comercialicen

nuevos antiepilépticos, puede hacer difícil sustentar la politerapia en ensayos clínicos, por lo que, en su defecto, se deben conocer y manejar las bases teóricas de una politerapia racional.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar el desenlace clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática con politerapia, de enero 2009 a diciembre de 2015 del Instituto Nacional de Pediatría, mediante la recolección de información del expediente clínico.

### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Determinar las principales características demográficas de la población de estudio (género y edad).
2. Describir las características clínicas del paciente epiléptico en edad pediátrica (antecedentes heredo-familiares, tipo de epilepsia, etiología, enfermedades concomitantes, desarrollo psicomotor, comorbilidades psiquiátricas, control de crisis).
3. Caracterizar el tipo de terapia farmacológica en la población de estudio.
4. Identificar el fármaco antiepiléptico más utilizado en los diferentes regímenes de politerapia en politerapia.
5. Identificar los mecanismos de acción de los FAEs implicados en la politerapia.

## **5. MATERIALES Y METODOS**

### **5.1 Clasificación de la Investigación**

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

### **5.2 Métodos**

En esta investigación se diseñó de manera específica una hoja de recolección de datos, que nos permitió recolectar la información correspondiente a las variables del estudio. Los datos obtenidos de estos expedientes, en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015, se recolectaron en una base de datos en Excel que posteriormente fue exportado a SPSS y se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de la información a recolectada.

### **5.3 Tamaño de la muestra**

Se tomaron todos los expedientes el que se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de Epilepsia en un periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2015.

### **5.4 Criterios de Inclusión**

1. Se incluyeron para el estudio: Todos los expedientes de los niños de 0 a 18 años que cuenten con un diagnóstico de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2015.
2. Expedientes con Diagnóstico de algún Tipo de Epilepsia
3. Expedientes que contaron con tratamiento antiepiléptico de tipo politerapia.

4. Expedientes que cuenten con manejo terapéutico de forma consecutiva y cuente con un mínimo de seis meses de seguimiento para asegurar los datos a analizar.

### **5.5 Criterios de Exclusión**

1. Expedientes que no cuenten con vigencia.

### **5.6 Criterios de Eliminación**

1. Expedientes incompletos.
2. Expedientes con modificación del diagnóstico de epilepsia a otra patología.

### **5.7 Ubicación del estudio**

Esta investigación se realizó en conjunto con los investigadores de los laboratorios de Neurociencia y del Servicio de Consulta Externa del INP.

### **5.8 Variables**

Las variables del estudio son descritas en el ANEXO 1.

### **5.9 Análisis estadístico e interpretación de los datos**

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron capturados en una base de datos en Excel previamente diseñada para este estudio, posteriormente fue exportado al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se conformó un análisis descriptivo, donde dependiendo de las variables se reportaron medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La información de los expedientes fue usada de manera adecuada manteniendo la confidencialidad, orden y sin agregar información adicional del paciente para

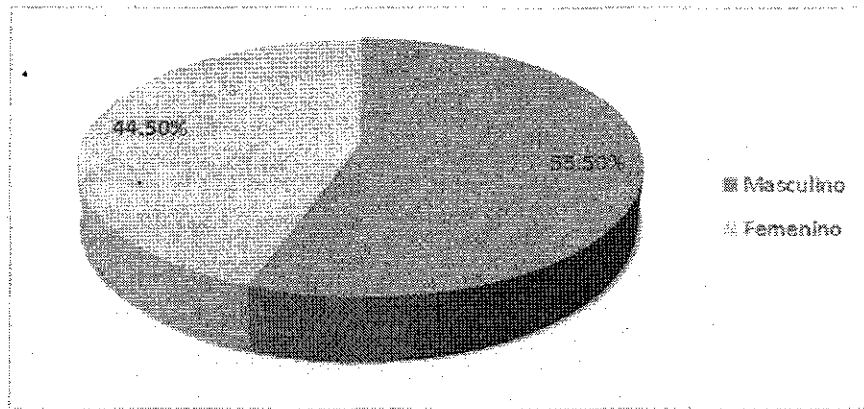
obtener un conjunto de datos que fueron manejados con el único propósito de generar información la cual es verídica y conforme los datos de los expedientes

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Características demográficas de la población de estudio (género y edad).

De 445 pacientes diagnosticados con epilepsia en INP, en el periodo de estudio 110 cumplieron criterios de inclusión (24.7%), de los cuales se observó un predominio del género masculino (55.5%; n=61; Gráfica 1).

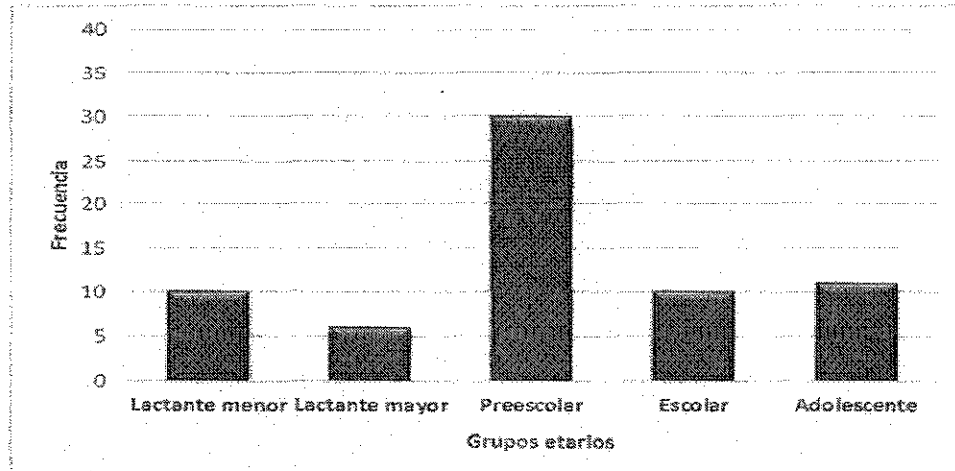
Gráfica 1: Porcentaje en género de la población con uso de politerapia.



De la población estudiada se determinó un rango de edad de 1 día a 14 años con una media de  $4.6 \pm 0.5$  años. Donde el grupo etario de preescolares fue el mayoritario (31.3%, n= 21) en la población pediátrica con epilepsia sindromática (Gráfica 2).

Gráfica 2: Frecuencia de politerapia por grupos etarios.

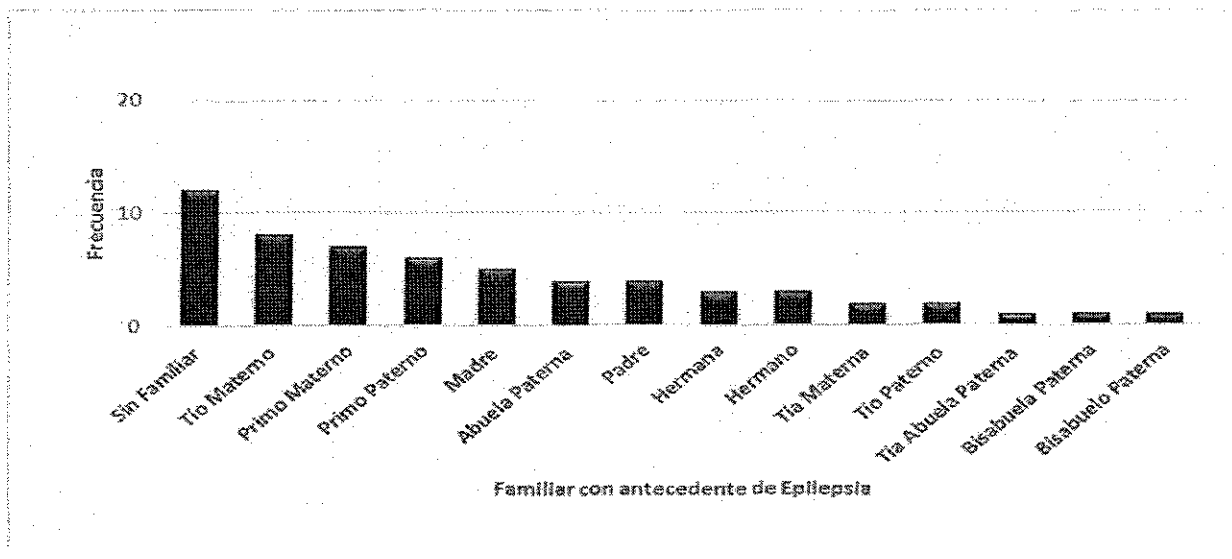




**7.2 Características clínicas del paciente epiléptico en edad pediátrica (antecedentes heredo-familiares, etiología, tipo de epilepsia, enfermedades concomitantes, comorbilidades, control de crisis).**

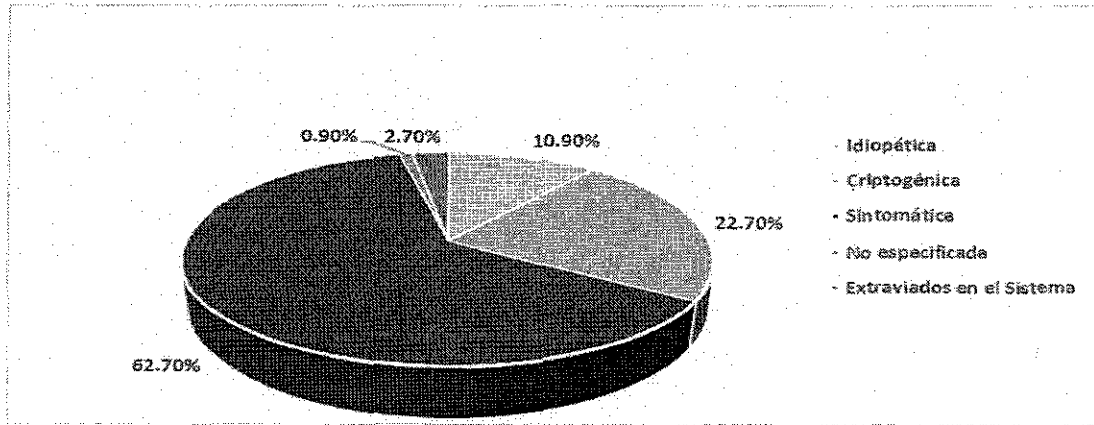
En nuestro estudio se determinó que la mayoría de la población cuenta con antecedentes heredofamiliares de epilepsia, (82.7%, n=91), con una mayor frecuencia, el tío materno (8.8%, n=7; Gráfica 3)

Gráfica 3: Frecuencia de familiar con antecedente de Epilepsia.



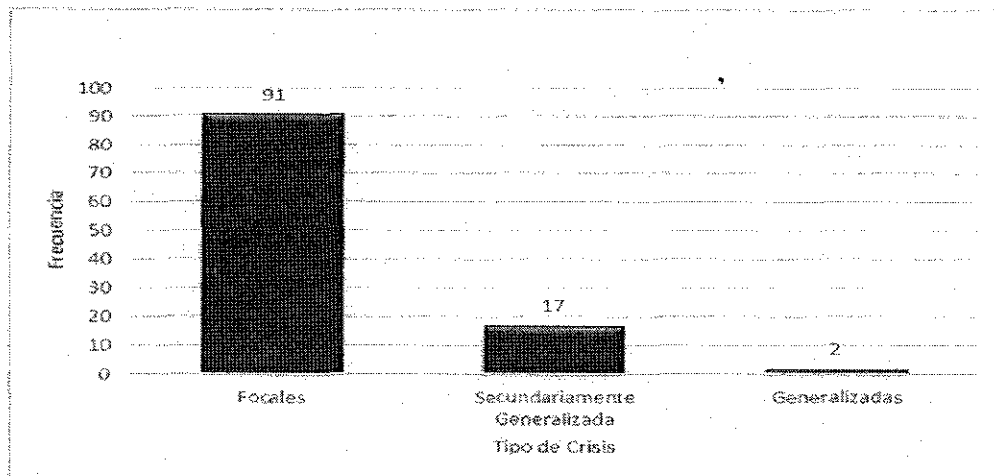
La etiología sintomática obtuvo mayor frecuencia en nuestro estudio (62.7%, n=69), seguida de la etiología Criptogénica (22.7%, n=25; Gráfica 4).

Gráfica 4: Porcentaje de Etiología de Epilepsia.



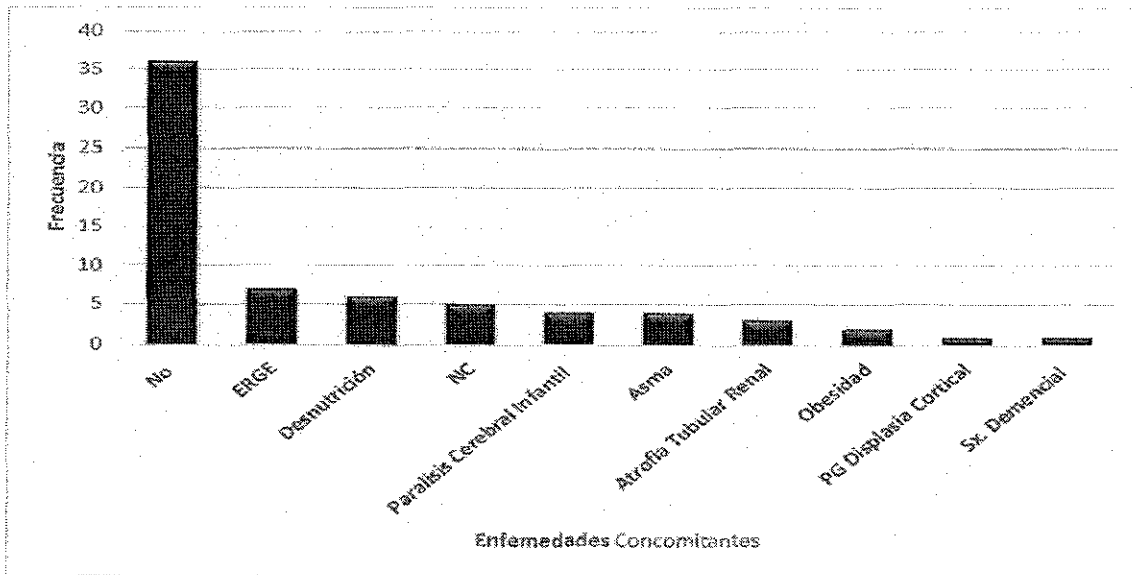
Se determinó en nuestra población estudiada que el tipo de epilepsia más frecuente son las crisis focales (82.7%, n=91; Gráfica 5) seguido de las crisis secundariamente generalizadas (15.4%, n=17).

Gráfica 5: Frecuencia de Tipo de Crisis en pacientes con politerapia.



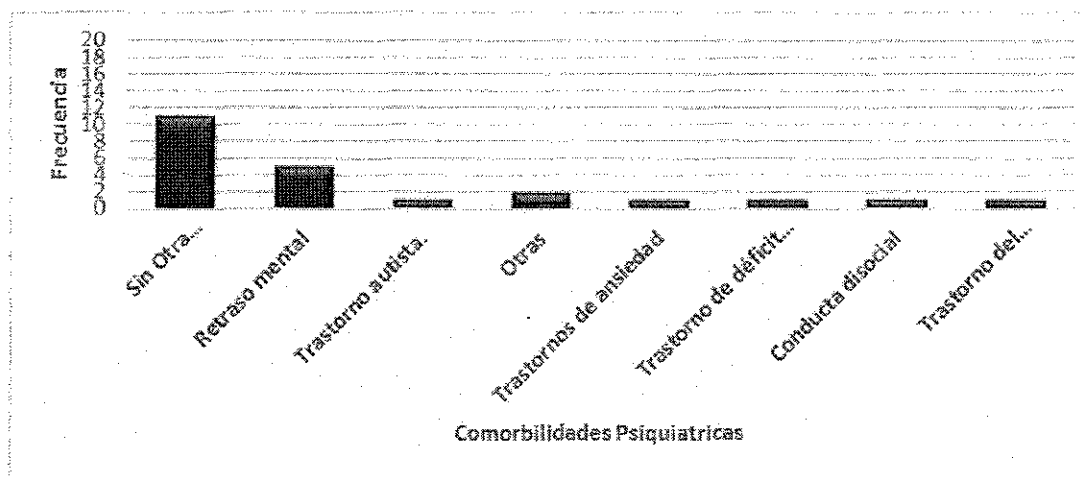
Se observó que en la población que estudiamos, un grupo mayoritario no cuenta con enfermedades concomitantes (34%, n=37), dentro del grupo de pacientes que si presentan enfermedades concomitantes las más frecuentes fueron Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y Desnutrición (7%, n=8 y 6%, n=7; Gráfica 6).

Gráfica 6: Frecuencia de enfermedades Concomitantes en pacientes con Politerapia



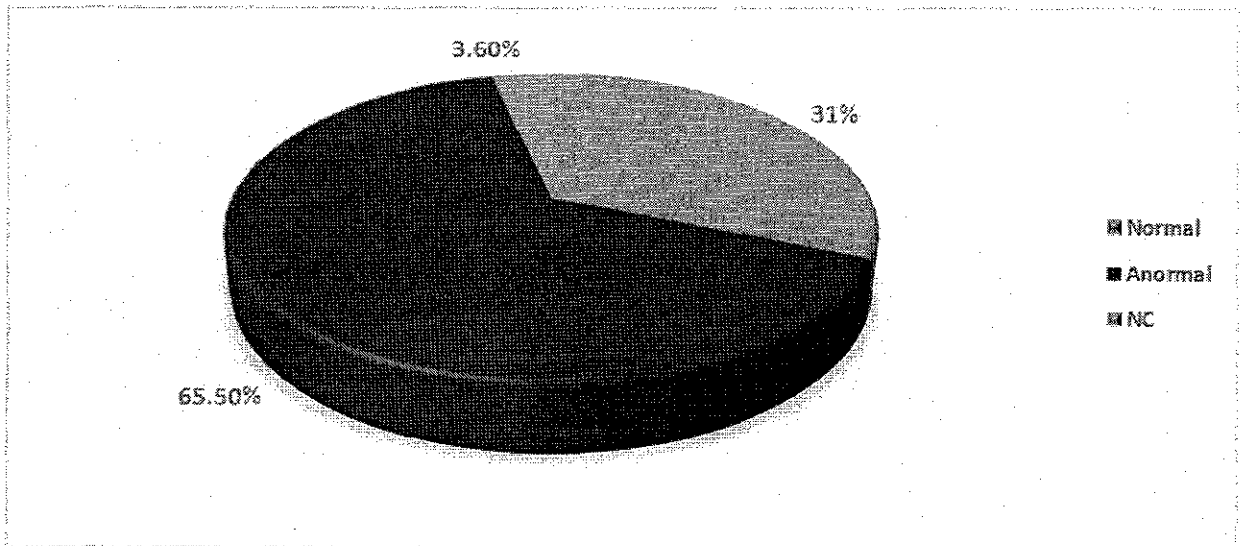
Las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en la población descrita (53%, n=16), el retraso mental, trastorno depresivo fueron los más frecuentes (20%, n=5 y 7, n=2; Gráfica 7) sin embargo encontramos un grupo importante de pacientes que no cuentan con comorbilidades psiquiátricas (47%, n=14).

Gráfica 7: Frecuencia de Comorbilidades Psiquiátricas en Pacientes con Politerapia



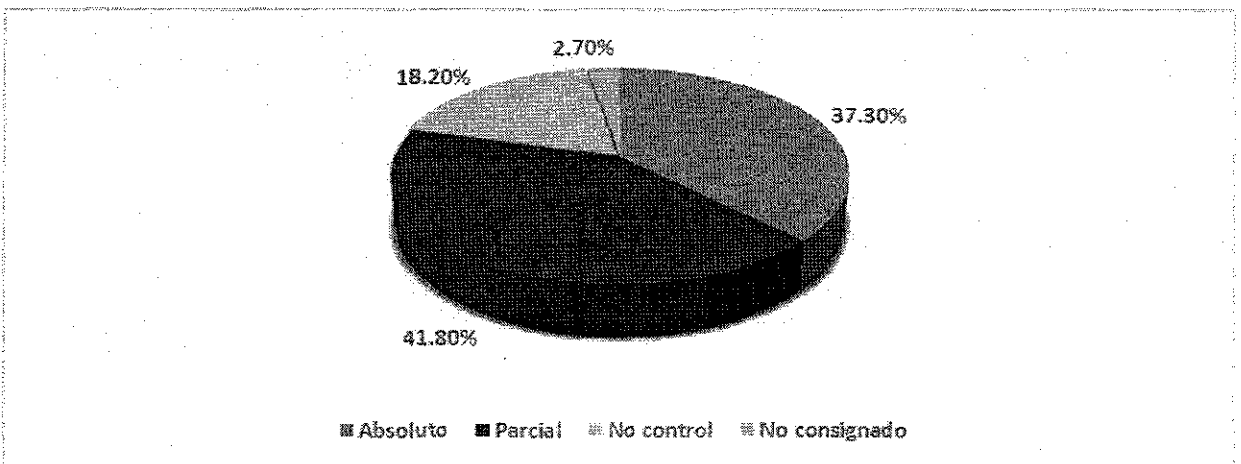
Se Describe que una población mayoritaria tiene retraso psicomotor (65.5%), presentando la minoría (31%, n=34) un desarrollo psicomotor normal (Gráfica 8).

Gráfica 8: Porcentaje de Retraso Psicomotor en pacientes con politerapia.



Se determinó que un grupo mayoritario de la población tiene un control parcial de las crisis (41.7%, n=46; Gráfica 9), seguido del grupo que obtiene control absoluto (37.3%, n=34).

Gráfica 9: Porcentaje de Pacientes con control de crisis que reciben politerapia.



### 7.3 Tipo de terapia farmacológica en la población de estudio

Las estrategias terapéuticas usadas corresponden a la combinación de dos a cuatro FAES, donde la Biterapia es la más utilizada en un 51%, seguida de la politerapia de tres FAES (16%) y por último en un esquema de 4 (2%), cabe

mencionar que aunque en los expedientes se mencionaba politerapia en algunos de estos, no se indicaba el esquema.

En el caso de la biterapia, las combinaciones más frecuentes de FAES corresponden a las descritas en la Tabla 1.

Tabla 1: Porcentaje de Biterapia utilizada

Fármaco	Fármaco	%
Ac. Valpróico	Levetiracetam	32
Ac. Valpróico	Topiramato	13
Ac. Valpróico	Oxcarbazepina	9
Ac. Valpróico	Vigabatrina	9
Ac. Valpróico	Fenitoina Sódica	3
Ac. Valpróico	Carbamacepina	4
Ac. Valpróico	Fenobarbital	2
Levetiracetam	Fenitoina Sódica	5
Levetiracetam	Oxcarbazepina	4
Levetiracetam	Topiramato	2
Levetiracetam	Fenobarbital	2
Levetiracetam	Vigabatrina	2
Oxcarbazepina	Topiramato	5
Carbamacepina	Levetiracetam	2
Carbamacepina	Lamotrigina	2
Lamotrigina	Topiramato	2

En la politerapia de más de tres fármacos las combinaciones se describen en la Tabla 2, cabe mencionar que aunque se encontró un régimen de 4 FAES este correspondió solo a la combinación de Ac.

Valpróico+Levetiracetam+Topiramato+Fenobarbital.

Tabla 2: Porcentaje de Politerapia utilizada.

Fármaco	Fármaco	Fármaco	%
Ac. Valpróico	Topiramato	Levetiracetam	39
Ac. Valpróico	Topiramato	Oxcarbazepina	5
Ac. Valpróico	Topiramato	Lamotrigina	5

Ac. Valpróico	Topiramato	Vigabatrina	5
Ac. Valpróico	Levetiracetam	Fenobarbital	5
Ac. Valpróico	Levetiracetam	Oxcarbazepina	5
Ac. Valpróico	Levetiracetam	Fenitoina Sodica	5
Ac. Valpróico	Levetiracetam	Vigabatrina	5
Ac. Valpróico	Lamotrigina	Etasuccimida	5
Oxcarbazepina	Fenobarbital	Vigabatrina	5
Oxcarbazepina	Lamotrigina	Levetiracetam	5
Lamotrigina	Fenitoina Sodica	Topiramato	5

Cabe mencionar que los FAES más utilizados en los regímenes de politerapia corresponden a ácido valproico, topiramato y levetiracetam.

#### 7.4 Mecanismos de acción de los FAEs implicados en la politerapia.

En la tabla 3 quedan reflejados los mecanismos de acción más reconocidos en la actualidad, de acuerdo a Herranz (2009), se describen los efectos principales, los efectos secundarios y los efectos dudosos, leves o que dependen de altas concentraciones de los fármacos más frecuentemente utilizados en nuestro estudio.

Tabla 3. Mecanismo de acción de los antiepilépticos (Basado en Herranz, 2009).

Mecanismo	CB Z	ES M	P B	FH T	VP A	GB P	LE V	LT G	OX C	TP M	VG B
Inhibición de los Canales de Sodio	++	+/-?	+	++	+	+/-?		++	++	+	
Inhibición de los canales de calcio L	+									+	
Inhibición de los canales de calcio N y P/Q			+	+		++	+/- *	+	+		
Inhibición de los canales de calcio T talámicos		++			+/-*						
Activación de Canales											

de Potasio	+/-?	+/-?							+	+	
Inhibición de Corrientes I <sub>h</sub>						+		+			
Facilitación gabaérgica:					+	+					
• Aumento de la síntesis					+*	+					
• Aumento de la Liberación						+			++		+
• Inhibición de la recaptación											
• Inhibición de la GABA transaminasa					+	+					++
• Agonismo receptor GABA A			++	+?				+/-		+	
• Agonismo receptor GABA B						+					+?
Inhibición Glutamérgica:	+										
• Inhibición de la liberación			+	*?	+	+			+	+	+
• Antagonismo receptor NMDA								+?			
• Antagonismo receptor AMPA			+								
• Antagonismo KA										+	
Inhibición de la liberación de Aspártico					+						
Fijación a SV2A								++			
Inhibición de la anhidrasa carbónica										+/-	

++: Efecto principal; +: Efecto secundario; ±: efecto ligero; ?: Efecto dudoso; \*A: altas concentraciones.

En la Tabla 4, se indican las interacciones farmacocinéticas entre los antiepilépticos descritos en nuestro estudio, considerando el aumento o reducción de los niveles séricos y como consecuencia, sus efectos.

Tabla 4: Interacciones farmacocinéticas entre antiepilépticos.

	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	ZN
CBZ	---	↓↓	∅	↑↑,↓	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
ESM	∅	---	∅	∅	↓	∅	∅	∅	∅	?	?	?	?
PB	↓↓	↓↓	---	↑,↓↓	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
PHT	↓↓	↓↓	↑	---	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
VPA	∅, ↑E	↓,↑	↑↑	∅,#	---	∅	∅	↑↑	∅	∅	∅,#	↓?	↓,#
GBP	∅	∅	∅	??	∅	---	∅	?	∅	?	?	∅	?
LEV	∅	∅	∅	??	∅	∅	---	∅	∅	?	?	?	?
LTG	∅, ↑E?	∅	∅	∅	?	∅	∅	---	∅	?	?	∅	∅
OXC	↓, ↑E	∅	↑	↑↑	∅	?	↓	↓	---	?	?	↓	?
PGB	∅	¿?	∅	∅	∅				---	?	?	?	
TGB	∅	∅	∅	∅	∅, ↓?	?	?	?	?	?	---	?	?
TPM	∅	¿?	∅	↑	∅, ↓	?	∅	∅, ↓?	∅	?	?	---	?
ZNS	∅, ↓	¿?	∅	∅	∅	?	?	∅	?	?	?	?	---

Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de la dosis y/o monitorización de los niveles séricos. ∅: sin cambios; \_E: aumenta la 10,11-epoxi-CBZ; #: aumenta la PHT y la TGB libre; ?: no hay datos o no son concluyentes.

## 8. DISCUSIÓN

Actualmente hasta el 30% de los pacientes pediátricos con epilepsia no responden a una o varias monoterapias y en ellos suele recurrirse a la asociación de dos o más fármacos antiepilépticos. Por otra parte, hay epilepsias especialmente refractarias al tratamiento farmacológico en las que habitualmente se necesita recurrir a la politerapia<sup>27</sup>.

Estas dos situaciones hacen que la politerapia sea la única opción para lograr un control de las crisis. Es importante no solo conocer sino manejar de forma adecuada el concepto de una politerapia racional en donde se seleccionan los FAE de una asociación en función de su mecanismo de acción, su espectro, eficacia, tolerabilidad e interacciones para conseguir una mayor eficacia sin aumentar o reduciendo la toxicidad. Sin embargo existe un desconocimiento de la etiopatogenia de la epilepsia, que ha llevado a basar su uso en ensayos clínicos, incrementando su uso irracional y desmedido sin conocimiento de las interacciones farmacológica, utilizando FAES que comparten mismo mecanismo



de acción que resultaran en el descontrol de crisis, con un desenlace terapéutico que empeoran el pronóstico y calidad de vida de los pacientes <sup>27,28</sup>.

Las características de la muestra que se utilizaron en este estudio, están en concordancia con otros estudios observacionales, retrospectivos y multicéntricos realizados en Andalucía, lo cual sugiere que el objetivo de lograr una muestra representativa de la población general se ha conseguido.

Se determinó que del total de la población estudiada, actualmente un 24.7% usa politerapia, que coincide con los estudios previamente descritos, realizados en Andalucía, uno de ellos realizado con una población mayor a la nuestra con resultados semejantes a los reportados en nuestro estudio, donde se describe un porcentaje de uso de politerapia de 34.6%. Existen estudios realizados en pacientes adultos donde se describe como población mayoritaria a la que usa politerapia <sup>29</sup>.

El uso de politerapia es más frecuente en el sexo masculino (55%), con una franja etaria concentrada en la edad preescolar, que concuerda con la literatura revisada en estudios prospectivos donde la edad menor a 4 años es el grupo etario principal, por otro lado es importante considerar su uso racional en estas edades puesto que algunos efectos adversos, interacciones e incluso la eficacia de los FAES se han asociado con alteraciones en la función cognitiva y el aprendizaje <sup>29</sup>.

Los antecedentes familiares de epilepsia son importantes en este grupo de pacientes, ya que se describió en un 82.7% y ya ha sido considerado como factor de riesgo para la presentación del diagnóstico, sin embargo no podemos establecer una relación directa con el desenlace terapéutico de los pacientes <sup>29</sup>.

La epilepsia sintomática fue la etiología más frecuente. En casi todos los estudios disponibles se encuentra que la epilepsia parcial sintomática. Puede ser responsable de entre el 18% y hasta 56 % del total de las epilepsias, se considera como factor de mal pronóstico en el control de crisis, donde un buen predictor de la probabilidad de desarrollar una epilepsia refractaria <sup>30</sup>.

Se reportó que existe una población mayoritaria que no cuenta con enfermedades concomitantes, contrario a lo reportado en estudios prospectivos donde las patologías médicas, neurológicas y psiquiátricas son mucho más comunes en los pacientes con epilepsia y los problemas de salud previos al inicio, y al combinar FAES modulan en gran medida su elección. Las vías de eliminación del FAE pueden estar alteradas por insuficiencia renal o hepática, y es más apropiado utilizar aquellos cuya eliminación sea diferente al del órgano afectado.

En otro estudio obtenido mediante el método Delphi sobre prescripción de FAE en España, los principales factores que influyeron en la elección del tratamiento en pacientes con alguna enfermedad concomitante fueron la influencia directa del FAE en la patología de base, sus efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas con la medicación <sup>31</sup>.

Las comorbilidades psiquiátricas descritas más frecuentemente son el retraso mental y el trastorno depresivo. Siete estudios han encontrado a la politerapia como el manejo principal en los pacientes con retraso mental, retraso en el desarrollo psicomotor y trastorno depresivo. Por lo que, es importante considerar sus interacciones farmacológicas, así como también asegurar un tratamiento supervisado <sup>31</sup>.

Se describe al retraso del desarrollo psicomotor con una asociación definitivamente alta a los pacientes que usan politerapia con frecuencia de 65.5%, por tanto la presencia de regresión o detención en desarrollo psicomotor antes o durante el inicio de crisis, depende también del control de la actividad epiléptica, interfiriendo en el cerebro en desarrollo permanentemente <sup>31</sup>.

De acuerdo a la definición de politerapia racional la principal medida de evaluación del tratamiento es el control de crisis, ya que nos da una noción precisa de la eficacia de dicho tratamiento. Se determinó que un 41.7% de los pacientes obtienen un control parcial, por lo que revisamos las politerapias más utilizadas en relación a su mecanismo de acción <sup>32</sup>.

La literatura menciona que las mejores sinergias se obtienen con el uso combinado de FAE con mecanismos de acción diferentes entre sí o que tengan un mecanismo de acción múltiple <sup>33,34</sup>.

En nuestro análisis se reportó a la biterapia como la más utilizada con 51%, donde la combinación más frecuente es el ácido valproico y levetiracetam en un 32%, seguida del ácido valproico y topiramato (13%) de las 5 biterapias más eficaces, las tres primeras corresponden a la asociación de un FAE bloqueante del canal del sodio combinado con un FAE gabaérgico, lo que concuerda con la literatura al describirse un beneficio mayor en esta combinación, el resto pertenecían a combinaciones con un mecanismo de acción múltiple, también descrito como una combinación eficaz en el control de crisis <sup>27</sup>.

Las Triterapias más frecuentes son ácido valproico, topiramato y levetiracetam (39%), seguida por ácido valproico, topiramato y oxcarbacepina (5%), las primeras cinco incluyen mecanismos diferentes o con mecanismo de acción múltiple, donde dos FAE aumentan el tono gabaérgico como es la combinación del ácido valproico y topiramato, tanto en la triterapia como en la biterapia no encontramos la combinación de dos inhibidores de canales de sodio como es la carbamacepina y fenitoína y de acuerdo a la literatura revisada la primera combinación ha sido útil en el control de crisis, pero la segunda se recomienda su abandono al presentar incremento en la toxicidad que contrarresta su eficacia <sup>27</sup>.

## **9. CONCLUSIONES**

La terapia combinada con FAE es una situación clínica en la que con muy alta frecuencia se incurre en sobretratamiento, que tienen una relación riesgo/beneficio muy desfavorable y que definen el desenlace terapéutico de los pacientes con epilepsia. Donde la clave es el manejo de una politerapia racional basado en el conocimiento de la etiopatogenia, el criterio principal es la mejoría en la eficacia, sin aumento de la toxicidad o la reducción de esta.

El control de crisis absoluto y parcial se reporta en porcentajes semejantes, que juntamente comprenden una población mayoritaria, se deberá hacer hincapié en la realización de estudios que analicen las interacciones farmacocinéticas y el apego

al tratamiento. En nuestro estudio se concluye que las dos biterapias eficaces más frecuentemente utilizadas están sujetas a la asociación de sus diferentes mecanismos de acción lo que sustenta el tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos, basadas en evidencias científicas.

Por último la politerapia racional a medida del paciente es la clave para el éxito del tratamiento en epilepsias refractarias y se debe tener siempre presente que el objetivo que se ha de alcanzar es la mejor calidad de vida del paciente pediátrico, que le permita convertirse un adulto funcional.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nuñez L, Plascencia N, Malagón J. Epilepsia: un enfoque práctico. México: Editorial Prado 2008: 217.224.
2. J.M Mercadé-Cerdá. Guía oficial de la sociedad Española de Neurología de practica clinica en Epilepsia. Málaga España. (2012).
3. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology. Report of the ILAE task force on classification and terminology. Comission Report of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2009;42:1212-1218 50.
4. ILAE, Commision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2016.22: 489-501.
5. Walsh S, Donnan J, Fortin. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy.. *Neurotoxicology*, x, marzo 2016:20 (1) 14-15.

6. Fisher, R. S.. A practical clinical definition of epilepsy. ILAE Official Report, 2014: 1 475-482.
7. Polanco Melo ,Caracterización clínica, demográfica y terapéutica de los pacientes diagnosticados con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2011 a diciembre del 2012. 2014 pág. 10.
8. Hesdorffer DC, Logroscino G. Methods in prognosis studies. In: Jallon P (ed) Prognosis of epilepsias. París Editions John Libbey Eurotext 2003 p.3-11 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77
9. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, and Laxminarayan R (2106). Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia Official Journal of the International League Against Epilepsy* doi: 10.1111/epi.13294.
10. Ruiz- García Matilde, Sosa de Martínez Cristina. (12 septiembre 2002). Clinical etiological and therapeutic profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs Nerv Syst*, 18, 593-598. Marzo a Junio 1998, De Clínica de Epilepsia INP Base de datos.
11. Suátegui R, Gutiérrez J, Ramos R, Bouchan S, Navarrete H, Ruiz J, Plascencia N, Juárez S, León C, Castillo V, Ojeda EA. Características clínicas de la epilepsia de inicio tardío en México al principio del nuevo milenio: 455 casos. *Revista de Investigación Clínica*. 2009.61:354-363.

12. Anne T. Berg. (22 Diciembre 2009). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Clasification and Terminology 2005-2009. Official Journal of the international League Against Epilepsy, 51, 676-685.
13. Shovon Simon D. . (30.marzo. 2011). The etiologic classification of epilepsy. Official Journal ILAE, 52, 1052-1057.
14. Figueroa-Duarte AS. Estudio clínico, epidemiológico y sociocultural de la epilepsia. Un enfoque crítico. Arch. Neurocién. 2010. 15(3):139-151.
15. Marson, A.G., AL Kharusi, A., Alwaidh, M. et al The SANAD Study of efficacy of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepineortopiramatefortreatment of partialepilepsy: anunblindedrandomisedcontrolled trial. Lancet (2007) 369, 1000-1015.
16. Meador KJ. Cognitiveoutcomes and predictivefactors in epilepsy. Neurology. 2002;58(8 Suppl 5):S21-S26. 21. Loring DW, Meador KJ. Cognitivesideeffects of antiepilepticdrugs in children. Neurology. 2004;62(6):872-877
17. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. RevNeurol 2007; 45: 163-73.
18. Kwan P, Brodie MJ. Combinationtherapy in epilepsy: when and what to use. Drugs 2006; 66: 1817-29.
19. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, CasadoChocán JL, Moreno-Alegre V, Rufo-Campos M, et al, por la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de la

politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *RevNeurol* 2005; 40: 743-50.

20. Kwan P, Brodie MJ. Combinationtherapy in epilepsy: when and whatto use. *Drugs* 2006; 66: 1817-29
21. .Pollard JR, French J. Clinicalstudies of pharmacodynamicinteractions. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepilepticdrugs: combinationtherapy and interactions*. Cambridge: Cambridge UniversityPress; 2005. p. 228-40
22. Rambeck B, May TW. Interactionsbetweenantiepilepticdrugs. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepilepticdrugs: combinationtherapy and interactions*. Cambridge: Cambridge UniversityPress; 2005. p. 111-38.
23. Spina E, Scordo MG. Druginteractions in epilepsy. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*, 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 120-36.
24. Y-T Ng, and R Maganti, 2013, Status epilepticus in childhood *J Paediatric and ChildHealth*, 2013; 49 432-437
25. Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P Management of prolongedseizures and stausepilepticus in childhood: a systematicreview, 2009, *Journal of ChildNeurology*, 2012; 24 918-926.
26. Wheless JW, Treiman DM. The role of then ewer antiepileptic drugs in thetreatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49 (Supplement 9):74-78.

27. Herranz JL. Cómo asociar fármacos antiepilépticos. *Revista del Grupo de Epilepsia de la Sen.* 2002; 25: 14-25.
28. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47: 1094-120.
29. Loscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: innovative strategies. *Epilepsy Res.* 2006; 69: 183-272.
30. Mattson RH, Combination therapy with antiepileptic drugs: potential advantages and problems. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions.* Cambridge: Cambridge University Press. 2005. p. 16-25.
31. Sánchez-JA, Ramos L, Machado S, Serrano C, Jacinto L, Martínez-A, Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos. *Guía Andaluza de Epilepsia 2015, Rev Neurol* 2015; 60 (8): 365-379
32. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014; 71: 985-93.
33. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16: 165-74.



34. Millul A, Iudice A, Adami M, Porzio R, Mattana F, Beghi E; THEOREM Study Group. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicentre prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 494-500

11. ANEXO 1  
VARIABLES

<b>Antecedentes Familiares</b>	Nominal	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. No consignado</li> </ol>
<b>Etiología</b>	Nominal	Laetiología (del griego αιτιολογία, "dar un razón de algo" (αίτια "causa", estudia la causa de las cosas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No especificado</li> <li>2. Genética</li> <li>3. Estructural-Metabólica</li> <li>4. Desconocidas</li> </ol>
<b>Antecedentes Personales Patológicos</b>	Nominal	Antecedentes de patologías, previas a la enfermedad, que pueden o no guardar relación. Referente al estado de salud del paciente.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No tiene</li> <li>2. Pretérmino</li> <li>3. Hipoxia</li> <li>4. Neuroinfección</li> <li>5. Crisis Febriles</li> <li>6. Disgenesias</li> <li>7. Cisticercosis</li> <li>8. TORCH</li> <li>9. Sx. Neurocutaneos</li> <li>10. Enf. Cerebrovascular</li> <li>11. Neoplasia</li> <li>12. Enfermedad Metabólica</li> <li>13. Sepsis</li> <li>14. Trastornos Metabólicos</li> </ol>
<b>EEG Inicial</b>	Nominal	Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Anormal</li> <li>3. No se realizo</li> </ol>
<b>EEG último</b>	Nominal	Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Anormal</li> <li>3. No se realizo</li> </ol>
<b>Control de Crisis convulsivas</b>	Nominal	Actividad eléctrica desorganizada en el cerebro que conlleva hallazgos físicos o cambios de comportamiento.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Absoluto</li> <li>2. Parcial</li> <li>3. No control</li> </ol>

11. ANEXO 1  
VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Unidad de Medición
<b>Género</b>	Nominal Cualitativa	Del latín <i>genus / generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1.Femenino, 2.Masculino
<b>Edad</b>	Cuantitativa Discreta	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo al momento del Diagnóstico de Epilepsia	Meses
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Medida resultante de masa ocupa por el cuerpo humano.	Kg
<b>Talla</b>	Cuantitativa	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la cabeza,	Cm
<b>Tipo de Epilepsia</b>	Nominal	Categorización del tipo de epilepsia de acuerdo a clasificación.	<p>Crisis Parciales</p> <p>1) Crisis parciales simples</p> <p>2) Crisis parciales complejas</p> <p>3) Crisis parciales secundariamente generalizadas</p> <p>Crisis Generalizadas</p> <p>4) Crisis de ausencia</p> <p>5) Crisis mioclónicas</p> <p>6) Crisis clónicas</p> <p>7) Crisis tónico-clónicas</p> <p>8) Crisis atónicas</p> <p>9) Crisis epilépticas no clasificadas</p> <p>Se utiliza esta clasificación, ya que el estudio se realizara hasta 2015, por lo que la nueva clasificación de la ILAE no fue utilizada</p>

11. ANEXO 1  
VARIABLES

<b>Tipo de Terapia</b>	Nominal		1. Monoterapia 2. Politerapia
<b>Duración de la terapia</b>	Cuantitativa	Tiempo en que se permanece con la medicación	Meses
<b>Terapia no farmacológica</b>	Nominal	Uso de terapéutica que no involucra el uso de fármacos	1. Presente 2. Ausente
<b>Fármacos Anticonvulsivantes</b>	Nominal Cualitativa	Medicamentos utilizados como tratamiento en crisis convulsivas.	1. Oxcarbazepina. 3. Lamotrigina. 4. Topiramato. 5. Fenitoina 6. Tiagabina. 7. Felbamato. 8. Gabapentina. 9. AcidoValproico 10. Vigabatrina. 11. Levetiracetam 12. Pregabalina 13. Carbamacepina 14. Lacosamida 15. Etosuccimida
<b>Desarrollo de afecciones secundarias</b>	Nominal	Enfermedades o patologías que se presentan posterior o como consecuencia de una enfermedad primaria.	1. Cardiacas 2. Pulmonares 3. Renales 4. Abdominales 5. Infecciosas 6. Neurológicas 7. Metabólicas