



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“FRECUENCIA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN ADULTOS DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI”**

TESIS:

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

CARLOS EFRÉN SÁNCHEZ PALAFOX

ASESORES DE TESIS:

DR. HERNÁNDEZ DOMINGUEZ JULIAN ALBERTO

DR. CARRERA PINEDA RAÚL

Ciudad de México; 2020

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

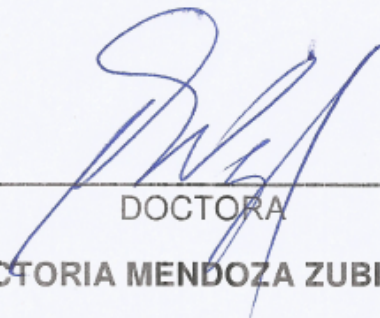


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

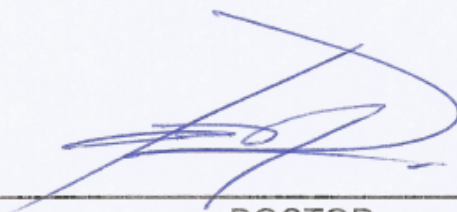
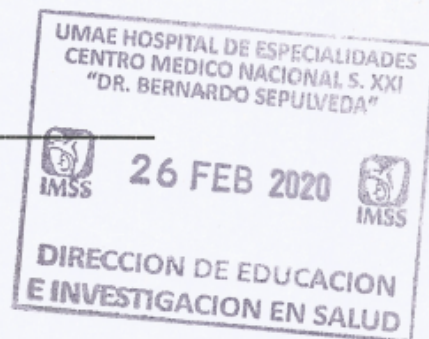


DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JULIAN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y ASESOR
METODOLOGICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

RAÚL CARRERA PINEDA

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y ASESOR CLÍNICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

M.C. JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**FRECUENCIA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN ADULTOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXVI**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-187

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
JUSTIFICACIÓN	36
HIPOTESIS	36
OBJETIVOS	36
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	37
MATERIAL Y METODOS	37
VARIABLES	39
PROCEDIMIENTOS	42
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
DIAGRAMA DE FLUJO	43
CONSIDERACIONES ESTICAS	44
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	44
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIÓN	56
ANEXOS	58
FICHA DE IDENTIFICACIÓN	62
BIBLIOGRAFÍA	63

FRECUENCIA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN ADULTOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI

Dr. Carlos Efrén Sánchez Palafox (1) Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez (2)
Dr. Raúl Carrera Pineda (3)

(1) Residente de 3er año de Neurología. H. Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI.

(2) Medico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI.

(3) Jefe de servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN: La epilepsia es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, requiriéndose al menos la existencia de una crisis epiléptica. Se considera un problema de salud pública, afectando entre 40 a 50 millones de personas a nivel global. En México, diversos estudios epidemiológicos, han dado como resultado una prevalencia de 15 a 38 pacientes por cada 1 000 habitantes, similares a las reportadas en diversos países de Latinoamérica. Mientras que la incidencia en países subdesarrollados, donde se incluye nuestro país, se ha informado de 49 a 190 casos por cada 100 000 habitantes/ año. La mayoría de los pacientes con epilepsia tendrán un adecuado control con fármacos antiepilépticos, sin embargo, entre el 6 y 35% de pacientes presentarán resistencia al tratamiento farmacológico. Investigar los casos de epilepsia refractaria y sus características clínicas, ayudará a determinar su frecuencia, permitiendo futuras líneas de investigación, encaminadas a mejorar el abordaje, tratamiento e impacto en la calidad de vida personal y laboral de estos pacientes, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVO: Identificar cual es la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **MATERIALES Y METODOS:** Tipo de estudio: Observacional, Transversal, Retrolectivo, Retrospectivo, No aleatorio. Población de estudio: Pacientes mayores de 16 años que acuden a la clínica de Epilepsia del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Muestro: Muestreo no probabilístico consecutivo de los pacientes con epilepsia farmacorresistente que son atendidos en la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 2016 al 2018. Análisis estadístico: Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad. Análisis bivariado para determinar razón de momios de las variables. Para variables cualitativas, se realizará prueba de Chi cuadrada; para las variables cuantitativas de distribución normal, se realizará prueba de t Student; y para las cuantitativas de distribución libre, se usará la prueba estadística U Mann-Whitney. **RESULTADOS:** Se analizaron 228 pacientes que fueron enviados a la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional SXXI. Del total de población estudiada 130 (57%), fueron del sexo femenino. La mediana de edad fue de 36.5 años con un rango intercuantilar de 25 a 50 años. El 21.4% contaba con antecedentes perinatales de importancia para epilepsia y el 5.3% tenía antecedentes familiares de epilepsia. En cuanto al tipo de crisis epiléptica el 51.3% presentaron crisis de inicio primariamente generalizado de tipo motor, seguido de aquellos con crisis focales con generalización secundaria que representaron el 17.1%, el grupo de crisis no motoras con arresto del comportamiento, donde se incluyeron las de inicio focal no motor con y sin compromiso del estado de alerta y las de inicio generalizado no motoras (discognitivas), en conjunto fueron el 17.1%, posteriormente las crisis de inicio focal motor con preservación del estado de alerta (6.6%), mientras que las de inicio focal motor con alteración del estado de alerta fue del 2.2%, y finalmente aquellos pacientes con crisis focales y generalizadas concomitantes con el 4.4%. En cuanto a la etiología las principales fueron las de causa desconocida y estructural, con el 57% y 32% de los casos, seguido por las

de origen infeccioso, inflamatoria, inmune, metabólica y en menor porcentaje las genéticas. El 71.1% se encontraba en tratamiento con menos de 2 fármacos antiepilépticos. De los sujetos que se encontraban en tratamiento medico el 64.5% tenía respuesta favorable al tratamiento. La diferencia respecto a una respuesta favorable a tratamiento, entre los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico en comparación a los que se encontraban con fármacos antiepilépticos y algún procedimiento quirúrgico tuvo una p de 0.18, por lo que se considera que no existen diferencias entre el ofrecer el tratamiento medico versus el quirúrgico. **CONCLUSIONES:** De acuerdo con nuestro estudio y según la clasificación de epilepsia refractaria de la ILAE, la frecuencia de epilepsia farmacorresistente encontrada fue del 83.4%, sin embargo, el 63% de nuestros pacientes referidos presento una disminución del 50% o mas en la frecuencia de las crisis. Además, dos tercios se clasificaron como etiología desconocida. Por lo anterior, se considera importante el envío oportuno de estos pacientes para optimizar el tratamiento farmacológico, iniciar el proceso de evaluación para determinar si son candidatos a tratamiento quirúrgico y, según cada caso, propiciar la cirugía u otras alternativas no farmacológicas. Así mismo, la implementación de recursos diagnósticos que permitan establecer una causa de la epilepsia, disminuyendo el porcentaje de casos que se clasifican como de origen desconocido.

1. Datos del Alumno (Autor)	
Apellido Paterno	Sánchez
Apellido Materno	Palafox
Nombre	Carlos Efrén
Teléfono	44 31 45 99 94
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Medicina – Especialista en Medicina (Neurología)
No. de Cuenta	515229433
2. Datos de los asesores	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Domínguez
Nombre	Julián Alberto
Apellido paterno	Carrera
Apellido materno	Pineda
Nombre	Raúl
3. Datos de la tesis	
Título	FRECUENCIA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN ADULTOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI
Subtitulo	
No. de páginas	
Año	2019
NUMERO DE REGISTRO	R- 2019- 3601- 187
REQUISITO UNIVERSITARIO	

ANTECEDENTES

A. DEFINICIÓN

La Epilepsia ha sido definida por La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), como cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas), que ocurren con una diferencia de >24 horas.
2. Una crisis no provocada (o refleja), y la probabilidad de crisis futuras con un riesgo de recurrencia general (al menos 60%), similar al existente después de 2 crisis no provocadas, que ocurren en los siguientes 10 años.
3. Diagnostico de un síndrome epiléptico. ¹

Es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, requiriéndose al menos la existencia de una crisis epiléptica. ²

B. EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es uno de los problemas de salud pública mas comunes y discapacitantes, afectando a un estimado de 40 a 50 millones de personas en el mundo, siendo una de las enfermedades neurológicas mas comunes a nivel global. Aproximadamente, el 80% de las personas con epilepsia viven en países en vías de desarrollo. En su reporte de la OMS destaca que, del total de pacientes con epilepsia a nivel global, solo 6 millones reciben tratamiento adecuado. ^{3, 4}

En la actualidad, la prevalencia en países desarrollados se ha estimado en 2.2 a 10 casos por cada 1000, en contraste con las tasas encontradas en países Latinoamericanos (En vías de desarrollo), con cifras de hasta 14 a 57 casos por cada 1 000. ^{4, 5, 6, 7}

La incidencia estimada en países desarrollados se ha informado de 30 a 50 casos por cada 100.000 mil habitantes al año, según varias bases de datos, cifras que pueden triplicarse en países subdesarrollados (49 a 190 x 100. 000 hab/ año). Tanto la incidencia como la prevalencia son mayores en pacientes del sexo masculino, edad avanzada (mayores de 60 años), y condiciones socioeconómicas bajas. ^{4, 5, 6,}

7

País	Prevalencia
Argentina	13
Bolivia	20
Brasil	13
Colombia	13.2 a 21.4
Chile	17.7
Ecuador	7.1 a 17.7
Ecuador	8
Guatemala	8 a 19
Honduras	17
México	18
Panamá (semiurbano)	22
Panamá (Guaymi)	57
Uruguay	9.1 a 11.5
Venezuela	17.5

Cuadro 1. Prevalencia de la epilepsia en países latinoamericanos. Prevalencia por cada 1 000 habitantes. Tomado de Velasco Monroy Ana luisa, et. al. ⁷

En México, diversos estudios epidemiológicos en zonas urbanas, suburbanas y rurales han dado como resultado una prevalencia de 15- 38 pacientes por cada 1 000 habitantes, que se aproxima mucho a las cifras reportadas en estudios de prevalencia semejantes en diversos países de Latinoamérica. ⁷

En cuanto a la mortalidad, el riesgo de muerte en pacientes con epilepsia es dos a tres veces mayor que en la población general, por complicaciones propias de las crisis epilépticas, así como a otras comorbilidades presentes en estos pacientes (Alta comorbilidad psiquiátrica, estado epiléptico, muerte súbita e inesperada en la epilepsia, entre otras); observándose tasas mas altas en países en vías de desarrollo. ^{4, 5, 6}

El costo del tratamiento de la epilepsia por persona represento, según algunos estudios, puede ser tan alto como el 88.2% del producto interno bruto per cápita del país, así como que los costos relacionados con la epilepsia (incluyendo gastos médicos, días de trabajo perdidos, etc.), superaron los 1.700 millones de dólares estadounidenses por año.⁴

En el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el 2018 se otorgaron un total de 10, 932 consultas, encontrándose a la Epilepsia como la 3ra causa de motivo de consulta, siendo superada por enfermedades como esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.

C. CLASIFICACIÓN

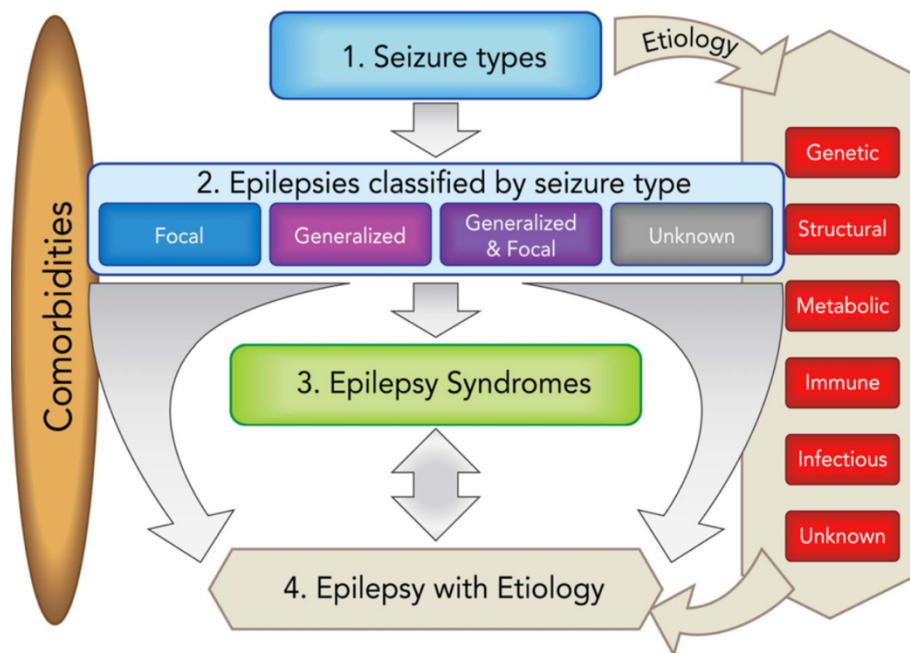
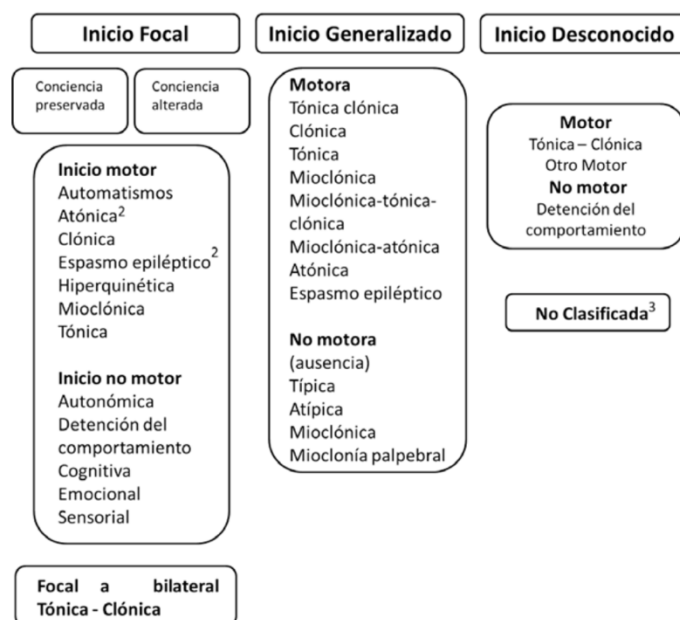


Figura 1. Clasificación de la Epilepsia. Tomado de Ingrid E. Scheffer et. al.⁸

En primera instancia se debe de determinar si el evento paroxístico es una crisis epiléptica, la cual se define como “la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro”. Una vez

corroborado de que se trata de un evento epiléptico se debe de clasificar el tipo de crisis (Nivel 1), ver cuadro 2. ^{8,9}



Cuadro 2. Clasificación operacional de los tipos de crisis, ILAE 2017. Tomado de Robert S. Fisher. ⁹

En algunos entornos, es posible que no cuenten con los recursos necesarios para establecer el diagnóstico y posteriormente la clasificación del tipo de crisis. Sin embargo, se puede hacer un diagnóstico sobre el tipo de epilepsia (Nivel 2: Epilepsia clasificada por el tipo de crisis); definiéndose bajo los conceptos de “Generalizada”, “Focal”, “Generalizada y Focal” e “Inicio desconocido”. ⁸

En el siguiente nivel (Nivel 3), el objetivo es hacer el diagnóstico de un Síndrome Epiléptico, que se encuentra determinado por un patrón clínico y electroencefalográfico distinto; por ejemplo, la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias de la infancia y epilepsia con puntas centro- temporales. ⁷

El cuarto nivel de diagnóstico (Nivel 4), establece la etiología primaria de la epilepsia, sin embargo, esta debe de considerarse en todos los niveles de diagnóstico de la epilepsia. Este nivel de diagnóstico abre la puerta a una medicina de precisión, incrementando nuestra capacidad para establecer un diagnóstico

etiológico, gracias a los avances en el campo de la genética y la neuroimagen, entre otros. Por ejemplo, el síndrome de Dravet, que se asocia con una mutación del gen SCN1A. En algunos casos, el síndrome epiléptico puede no conocerse, a pesar de que la etiología se encuentre establecida, pudiéndose hacer una clasificación nivel 4.⁸

Es importante destacar que una causa genética puede estar asociada con varios síndromes epilépticos. Por ejemplo, mutaciones en el gen SCN1A se observan en la Epilepsia Genética con Crisis Febriles plus (GEFS+, por sus siglas en ingles), y en pacientes con síndrome de Dravet.⁸

Se han reconocido seis grupos etiológicos en el diagnóstico de la epilepsia, estos son: genética, estructural, metabólica, inmune, infecciosa y desconocida. En muchos casos se aplican múltiples etiologías para un mismo paciente; por ejemplo, el complejo de esclerosis tuberosa tiene una etiología tanto genética como estructural.⁸

D. FISIOPATOLOGÍA

El termino epileptogénesis se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de epilepsia sintomática (adquirida), secundaria a una lesión estructural en el cerebro; sin embargo, algunos estudios sugieren que este fenómeno también ocurre en las epilepsias de origen genético, en las cuales esta regulada, por ejemplo, por la programación del desarrollo de la expresión génica que conduce a circuitos anormales durante la maduración.¹⁰

La epileptogénesis representa un proceso dinámico que altera progresivamente la excitabilidad neuronal, establece conexiones críticas y requiere intrincados cambios estructurales antes de que aparezca la primera crisis. Estos cambios pueden incluir neurodegeneración, neurogénesis, gliosis, daño axonal, plasticidad dendrítica, daño de la barrera hematoencefálica, reclutamiento de células inflamatorias en el tejido cerebral, reorganización de la matriz extracelular y de la arquitectura molecular de las células nerviosas.¹⁰

Datos obtenidos de forma experimental y en pacientes sugieren que los cambios moleculares y celulares provocados por una lesión epileptogénica pueden seguir progresando después del diagnóstico de la epilepsia. Por lo tanto, la epileptogénesis incluye tres etapas: 1) Insulto inicial o evento precipitante, 2) Periodo de latencia, y 3) Fase de epilepsia crónica. ^{10, 11, 12}



Figura 2. Epileptogénesis e Ictiogénesis.

Los mecanismos de la epileptogénesis incluyen alteraciones generalizadas tanto en células neuronales, como no neuronales a varios niveles en el cerebro, incluyendo alteraciones genéticas, epigenéticas, cambios moleculares y estructurales que resultan en la disfunción de los circuitos neuronales. La epileptogénesis depende de una red de cambios patogénicos y compensatorios que interactúan entre sí, por ejemplo, cambios en la plasticidad neuronal y glial o mecanismos moleculares que generan un estado de hiperexcitabilidad asociado a un umbral de crisis bajo. ^{13, 14}

Cambios celulares estructurales y morfológicos: La plasticidad en el giro dentado en la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpal incluye el brote de axones en células granulares (también llamados, brote de fibra musgosa), el cual ocurre predominantemente en la capa molecular interna y región hiliar, estableciendo circuitos de retroalimentación excitatoria con el soma y dendritas de células normales y células granulosas ectópicas. Las fibras musgosas aberrantes inervan las células en canasta inhibitorias localizadas en la capa de células granulosas y que reducen la excitabilidad neuronal. El brote de fibras musgosas es iniciado por la degeneración de las células musgosas excitatorias y pérdida de

interneuronas hiliares GABA-érgicas y neuropeptidérgicas. El brote de fibras musgosas, además pueden promover la expresión de varios factores por las células granulosas, como neuromodulina, factor neurotrófico derivado del cerebro, proteínas de la matriz extracelular y activación de mTOR (mecanismo Diana De Rapamicina). El brote de fibras musgosas se asocia también con neurogénesis de células granulosas. ^{11,13, 14}

En la gliosis reactiva que ocurre en la zona epileptogénica, hay cambios en el fenotipo de las células gliales que están causalmente ligados a la epileptogénesis. Los astrocitos activados presentan varias alteraciones moleculares que promueven la hiperexcitabilidad de la red neuronal, como regulación a la baja de las conexinas de las uniones gap, transportadores de glutamato, canales de potasio y acuaporina 4, y expresión alterada de o- transportadores de cloruro, disregulación en el balance de glutamato y GABA por disminución de la glutamina sintetasa, y un aumento del adenilato Kinasa, con reducción de la adenosina inhibitoria sináptica. ^{11,13, 14}

La activación de la microglia es uno de los primeros eventos durante la epileptogénesis, y puede ser activado por varias moléculas como el ATP, la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1), varios neurotransmisores liberados por otras células, como los astrocitos y células endoteliales, así como moléculas sanguíneas circulantes o producidas por los leucocitos que atraviesan la barrera hematoencefálica. La microglia se ha asociado además con un proceso de neurodegeneración, la señalización recíproca microglia- neurona se da por la liberación de la quimioquina fractalquina por las neuronas, que activa el receptor microglial de quimioquina CXC- 1, el cual afecta la neurogénesis, plasticidad y supervivencia neuronal. La actividad de la citoquinas y quimiocinas liberadas se asocia con disfunción de la barrera hematoencefálica, un hallazgo común en pacientes con epilepsia, y que se relaciona con el desarrollo de epilepsia en modelos animales. ^{11,13, 14}

Modificaciones transcripionómicas y epigenéticas: Se produce una expresión diferente de los genes durante la epileptogénesis, tanto mecanismos transcripcionales como epigenéticos contribuyen a alteraciones en los canales de iónicos dependientes de voltaje o ligados a receptor durante la epileptogénesis. Por

ejemplo, la regulación al alza de los canales de calcio tipo T de umbral bajo (como los canales Cav3.2), durante la epileptogénesis, incrementa la activación intrínseca de las neuronas piramidales, y, en consecuencia, promueve las crisis epilépticas. El bloqueo del factor silenciador de la transcripción RE-1 expresado durante la epileptogénesis y que afecta la expresión de genes que codifican para canales iónicos, receptores y otras proteínas neuronales, atenúa la epileptogénesis. Así mismo, el bloqueo las vías transcripcionales de los transreceptores de señal y activadores de la transcripción (STAT), de la janus quinasa, que se activa durante la epileptogénesis y modifica la expresión de genes relacionados con el ciclo y supervivencia celular, disminuye la severidad de la epilepsia en modelos animales.^{11,13, 14}

Mecanismos epigenéticos también alteran la expresión de genes durante la epileptogénesis, por ejemplo, la **metilación del ADN** (hipometilación activación genes durante el estado epiléptico de forma experimental, en cambio, la hipermetilación genera silenciamiento génico, que ocurre en modelos de epilepsia crónica), **modificación de histonas** (Acetilación y fosforilación), y la **expresión de mARN** dirigido contra espinas dendríticas, receptores de neurotransmisores y reguladores transcripcionales y de señalización inflamatoria, que se ven alteradas durante la epileptogénesis.^{11,13, 14}

Vías moleculares: Varias vías moleculares con posibles funciones patogénicas u homeostáticas se alteran durante la epileptogénesis. Paradójicamente, a misma vía molecular puede tener cualquiera de las 2 funciones, dependiendo del momento de activación, de la desintegración y cambios en el microambiente del tejido. Por ejemplo, la señalización del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro a través del receptor del factor de crecimiento BDNF/ NT3 (TrkB), es activado en las vías de las fibras musgosas hipocampales durante la epileptogénesis en roedores, su unión potencia la acción glutamatérgica y altera la función de las sinapsis inhibitorias. La señalización mTOR (Mecanismo Diana de Rapamicina), tiene un papel en la plasticidad sináptica, neurogénesis, morfología dendrítica y brotes axonales; su hiperactivación se ha observado en modelos de epilepsia adquirida.

La ausencia de receptores de adenosina, por ejemplo, receptores de adenosina A1 o su disminución en la zona epileptogénica, así como la hiperactividad de la adenosina quinasa, generan crisis convulsivas. La disfunción de la barrera hematoencefálica permite la extravasación de albúmina en el SNC, lo que lleva a transformar la señalización del factor de crecimiento β (TGF β) en los astrocitos y provoca la inducción de mediadores inflamatorios y la regulación a la baja de canales de potasio (Kir4.1), acuaporina 4 y GLT1, un transportador de glutamato en los astrocitos. Los astrocitos corticales que han sido expuestos a albúmina o TGF β median la sinaptogénesis excitatoria y afectan a las neuronas inhibitorias. El aumento de la actividad neuronal o la lesión cerebral activa respuestas inmunes innatas del SNC que promueven la producción y liberación de mediadores inflamatorios. Durante la epileptogénesis posterior a la lesión y en algunos modelos de epilepsia genética, la neuroinflamación se asocia con estrés oxidativo. De hecho, especies reactivas de oxígeno inducen genes inflamatorios y promueven la liberación de citoquinas. Ambos fenómenos, la reacción inflamatoria y estrés oxidativo se han relacionado con muerte neuronal, crisis y epileptogénesis. ^{11,13, 14}

E. ETIOLOGÍA

La etiología de la epilepsia es un determinante importante del tratamiento y pronóstico. Pueden ser de causa hereditaria o adquirida. La distribución por causa varía según el grupo de edad. En adultos jóvenes predominan las epilepsias idiopáticas y, a medida que aumenta la edad de los pacientes, las epilepsias sintomáticas son más frecuentes. ^{6, 15}

Entre los factores causales de epilepsia en general se pueden considerar algunas alteraciones en el desarrollo del SNC durante la etapa prenatal, complicaciones sistémicas asociadas al parto, alteraciones vasculares del SNC, traumatismos craneoencefálicos, procesos inflamatorios e infecciosos. Igualmente, alteraciones cicatriciales y regenerativas, procesos neurodegenerativos y tumores del SNC se consideran factores causales de crisis epilépticas. Sin embargo, tan solo 40% de los casos de epilepsia pueden asociarse claramente a alguno de estos factores

causales, de modo que el 60% restante, permanecerá sin la identificación clara de un factor etiológico, constituyendo el grupo de las epilepsias idiopáticas.^{6,7}

Se han identificado seis categorías etiológicas: Estructurales, Genéticas, Infecciosas, Metabólicas, Inmunes y de Causa Desconocida. Cuando existen múltiples etiológicas potenciales, se debe de dar prioridad a la etiología con problemas de manejo mas relevante. Las diferentes etiologías no son mutuamente exclusivas, es decir, en un paciente con diagnostico de esclerosis tuberosa se consideran tanto causas genéticas como estructurales, o en pacientes con epilepsia asociada a errores innatos del metabolismo la etiología considera causas genéticas como metabólicas.^{16, 17}

Estructural: Se determina cuando una anormalidad estructural es vista en un estudio de neuroimagen, asociada a síntomas y signos de crisis, y hallazgos EEG de acuerdo con la localización de la lesión. Cuando los datos clínicos y del EEG no concuerdan con la localización de la anormalidad estructural, esta no tiene relación con la epilepsia del paciente. Las anormalidades estructurales pueden ser genéticas, adquiridas o ambas. Algunas causas son stroke, trauma, tumores, malformaciones del desarrollo cortical e infecciones.^{16, 17}

Metabólica: Son secundarias a un probable trastorno metabólico, en los que las crisis son el síntoma principal del trastorno. El overlap con etiología genética puede ocurrir en algunos trastornos metabólicos, en los que se sabe presentan mutaciones genéticas. Estas son categorizadas de acuerdo con la vía bioquímica involucrada y a la edad de inicio. La presencia de otras anormalidades neurológicas, tales como trastornos del movimiento, ataxia, síntomas y signos sistémicos, consanguinidad e historia familiar de enfermedades similares pueden ayudar al diagnóstico. Algunos ejemplos son, síndrome de Menkes, enfermedad de Niemann- Pick, defectos en biosíntesis de serina, lipofuscinosis ceroides, entre otros.^{16, 17}

Infecciosa: Es la etiología mas común a nivel mundial. Es importante destacar que los pacientes tienen epilepsia secundaria a una infección, y no crisis en el contexto de una enfermedad infecciosa aguda. Los prototipos de causas infecciosas son la neurocisticercosis, HIV, citomegalovirus, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis, meningitis bacteriana y fúngica, encefalitis viral.^{16, 17}

Inflamatoria/Inmune: Como con otras etiologías, las crisis son el síntoma principal del trastorno. Ejemplo, encefalitis con el receptor de NMDA (N- Metil- D- Aspartato), y encefalitis anti- LGI- 1. Son secundarias a la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o antígenos intraneuronales (Citoplasmático, nucleares). Los pacientes con epilepsia secundaria a etiología inmune, a menudo se presentan con una alta frecuencia de crisis y/o estado epiléptico refractario al tratamiento farmacológico. ^{16, 17}

Genética: Se deben a una mutación genética, donde las crisis son el síntoma principal. No siempre son hereditarias, pueden ocurrir con mutaciones de novo. En algunos casos la mutación genética no es identificada, pero las manifestaciones clínicas, los hallazgos EEG y la historia familiar sugieren una causa genética. Ejemplo, el síndrome de Dravet por mutación en el gen SCN1A en el 80% de los casos, la heterotopía nodular periventricular asociada con mutación de la filamina A, o síndromes por deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), asociado a mutación del gen SLC1A2. ^{16, 17}

Desconocida: Hasta un tercio de los pacientes con epilepsia no tienen una etiología clara. Existe la probabilidad de una causa, pero su identificación puede ser limitada por limitación en los recursos diagnósticos. ^{16, 17}

F. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos en la epilepsia se originan por la activación de determinadas áreas corticales responsables de la generación y propagación de las crisis. La descripción detallada de la crisis y los estudios electroencefalográficos ictales e interictales definen cada síndrome y entonces la posibilidad de lateralizar y localizar un posible origen. Durante el interrogatorio se busca determinar las características de las crisis con la finalidad de agruparlas de acuerdo con el tipo de crisis por lóbulos. ¹⁸

<p>Lóbulo temporal (LT) <u>LT mesial:</u> Aura (p. ej., epigástrica, psíquica, afectiva, olfatoria), compromiso del estado de alerta, mirada fija, automatismos bucoalimentarios tempranos, automatismos en extremidades (bilaterales o ipsilaterales respecto del foco, postura distónica, estado posictal y amnesia. <u>LT lateral:</u> Aura p. ej., alucinaciones (auditivas, perceptuales o experienciales); disfunción del lenguaje; automatismos bucoalimentarios tardíos; manifestaciones tardías iguales al LT mesial.</p>	<p>Lóbulo frontal (LF) Breve, a menudo en brotes; estado posictal escasa o nula, generalización rápida; signos y síntomas motores (clónicos, tónicos, posturales); complejo hipercinético o automatismos bizarros; automatismos sexuales; caídas frecuentes; predominio nocturno; Estado epiléptico.</p>
<p>Lóbulo occipital (LO) Alucinaciones visuales elementales, en particular en hemicapo contralateral; amaurosis; sensación de movimiento ocular; desviación de la mirada (contralateral o ipsilateral); parpadeo forzado; diseminación variable al LP (signos y síntomas sensoriales), LT/LO (alucinaciones visuales complejas), LT mesial.</p>	<p>Lóbulo parietal (LP) Auras somatosensoriales; afasia receptiva (hemisferio dominante); inatención (hemisferio no dominante); diseminación variable a LO (alucinaciones visuales), LT mesial, regiones precentrales (motora).</p>

Cuadro 3. Características típicas de las crisis focales según la región de origen. Tomado de Neurología de bolsillo Westover M. Brandon et. al. (Adaptada de *Continnum*, Epilepsy 2007; 13 (4): Chapter I).¹⁹

Epilepsia del Lóbulo Temporal: Se caracteriza principalmente por crisis focales complejas recurrentes, precedidas en un porcentaje variable de casos, por auras que representan crisis focales simples.^{18, 20}

Los síndromes descritos en relación con el sitio anatómico donde se originan son: Epilepsia Mesial Temporal (EMT) y Epilepsia Neocortical Temporal (ENT).²¹

- a. **Epilepsia Mesial Temporal (EMT).** Es la forma más común de epilepsia focal. Representa el 70% de las crisis de inicio focal. Usualmente tienen factores de riesgo como lesiones perinatales, infecciones del sistema

nervioso central, crisis febriles, traumatismo e historia familiar de epilepsia. Típicamente al final de la primera o segunda década de la vida presentan una crisis febril; es usualmente una crisis focal compleja, aunque puede ser focal simple o generalizada. Posterior a esta primera crisis permanecen durante una, dos o más décadas libres de crisis, sin embargo, reinician durante la adultez. Más de un 80% de los pacientes reportan un aura con síntomas viscerosensoriales. Los fenómenos psíquicos incluyen ansiedad, déjà vu, jamás vu y miedo. El aura típica es una sensación epigástrica ascendente, seguida de una desconexión y automatismos oroalimentarios y de las manos, acompañada de fenómenos autonómicos (dilatación pupilar, hiperventilación, piloerección y taquicardia. Hay algunos signos lateralizados como postura distónica contralateral.

- b. **En la Epilepsia Neocortical Temporal (ENT)**, las crisis focales aparecen de 5 a 10 años después que en la epilepsia mesial temporal. Aproximadamente un 60% de las crisis son precedidas por aura, como fenómenos auditivos, experiencias psíquicas de déjà vu, jamás vu, alteraciones visuales y síntomas vertiginosos. Episodios de desconexión son el principal objetivo durante la evaluación clínica seguida de movimientos clónicos contralaterales tempranos y generalización secundaria.

Epilepsia del Lóbulo Frontal: Es el segundo tipo de epilepsia focal mas común. Representa aproximadamente del 15 al 20% de las crisis focales. La sintomatología de la crisis varia dependiendo de la localización de la zona de inicio de la crisis dentro del lóbulo frontal. A diferencia de las crisis del lóbulo temporal, las crisis del lóbulo frontal son de corta duración, involucran síntomas motores prominentes y se presentan con mayor frecuencia durante el sueño. El periodo postictal es corto y ocasionalmente asociado con paresia o franca parálisis de la región motora involucrada que posteriormente se recupera. A menudo, las crisis tienen una

presentación inusual o bizarra, y los pacientes pueden ser mal diagnosticados con crisis no epilépticas (Psicógenas), o una parasomnía.^{22, 23}

Con respecto a las crisis del lóbulo frontal, estas reflejan la gran heterogeneidad funcional del lóbulo frontal, clasificándose dependiendo del sitio de origen de la siguiente forma:^{20, 22, 23}

- a. **Corteza motora primaria:** Movimientos clónicos o tónicos contralaterales con distribución somatotópica, arresto del lenguaje y salivación, con frecuente generalización. Involucro de la pierna ipsilateral en crisis paracentrales.
- b. **Área motora suplementaria:** Crisis tónicas focales simples con vocalización, arresto del lenguaje, postura del esgrimista, y actividad motora focal compleja con incontinencia urinaria.
- c. **Dorsolateral (Premotora):** Actividad focal tónico o clónica con movimientos versivos de la cabeza/ ojos y afasia, actividad motora focal compleja con automatismos iniciales.
- d. **Orbitofrontal:** Crisis motoras focales complejas con automatismos iniciales o alucinaciones olfatorias, signos autonómicos e incontinencia urinaria.
- e. **Frontopolar:** Perdida inicial del contacto (Ausencia), movimientos versivos y posteriormente contraversivos de cabeza y ojos, sacudidas clónicas axiales, síntomas autonómicos y frecuentemente crisis convulsivas tónico- clónicas generalizadas.
- f. **Opercular:** Masticación, salivación, arresto del lenguaje con aura epigástrica, miedo y fenómenos autonómicos. Crisis faciales clónicas parciales pueden ser ipsilaterales y las alucinaciones gustatorias son comunes.
- g. **Cíngulo:** Actividad motora focal compleja con automatismos iniciales, signos sexuales y vegetativos, cambios en el estado de ánimo y del comportamiento e incontinencia urinaria.

Epilepsia del Lóbulo Parietal y Occipital: La epilepsia asociada con el lóbulo parietal y occipital es mucho menos común que las previamente comentadas.

Debido a las vastas conexiones entre los lóbulos parietal y occipital y los lóbulos frontal y temporal, a menudo resulta difícil el diagnóstico de este tipo de pacientes sin el uso de técnicas invasivas. ^{20, 23}

- a. **Epilepsia del Lóbulo Occipital:** Menos del 10% de las crisis focales se originan en el lóbulo occipital. Los síntomas incluyen la presencia de auras visuales simples, ceguera ictal, parpadeo y movimientos oculares. La presencia de escenas visuales complejas o de objetos sugiere diseminación de la descarga epileptiforme a la región temporo- occipital. La actividad epileptiforme originada por debajo de la cisura calcarina puede presentar diseminación a la región temporal generando crisis parciales complejas con sintomatología y cambios EEG típicos de la epilepsia del lóbulo temporal. Un foco epiléptico generado por arriba de la cisura calcarina preferentemente se propaga a los lóbulos parietal y frontal. ²³
- b. **Epilepsia del Lóbulo Parietal:** Representan menos del 10% de las crisis focales. Se asocia principalmente con auras somatosensoriales, que son típicamente contralaterales al foco epileptogénico, pero pueden presentarse bilateralmente. A menudo los pacientes presentan síntomas asociados con diseminación a la corteza motora, premotora y región temporo- occipital. Debido a la rápida diseminación de la actividad epiléptica a regiones distantes, es muy importante tener una historia clínica detallada para identificar los síntomas iniciales de la crisis que permitan realizar la localización del foco epileptogénico. ^{20, 23}

G. DIAGNOSTICO

La historia clínica se considera la piedra angular en el abordaje del paciente con crisis y epilepsia, apoyándose en métodos diagnósticos complementarios para la identificación de una posible causa etiológica, efectos adversos de los fármacos antiepilépticos o alguna comorbilidad asociada, incluyendo estudios de laboratorio

general y del líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma/ vEEG (vídeo-electroencefalograma), estudios de neuroimagen y pruebas genéticas. ^{2,3,6,13}

Historia clínica y examen físico: Evaluación meticulosa del evento e investigación de posibles factores desencadenantes. Del 23 al 57% de pacientes que se presentan para atención médica por una crisis convulsiva, tienen una historia sugestiva de crisis previas no diagnosticadas. Las crisis previas pueden incluir, déjà vu, alucinaciones olfatorias/ gustativas, dificultad transitoria para el lenguaje, crisis de ausencia o mioclonías. Es importante el interrogatorio al paciente (sobre su experiencia antes, al inicio, durante e inmediatamente después de la crisis), y testigos oculares. El interrogatorio debe incluir antecedentes heredofamiliares, perinatales y personales patológicos, problemas para el aprendizaje, edad de inicio de la crisis, duración de los eventos, factores desencadenantes, frecuencia de los mismos, variación diurna, periodo libre de eventos y lesiones relacionados con los eventos. ^{2,3,6,13}

Estudios de laboratorio: Debe incluir biometría hemática, electrolitos séricos (Sodio, potasio, calcio, magnesio), glucosa sanguínea, pruebas de función renal (Urea, creatinina), pruebas de función tiroidea, panel inmunológico, marcadores tumorales y perfil hepático. Se sugiere realizarlos antes del inicio del tratamiento antiepiléptico, y en caso de considerarse necesario, entre el primer y el sexto mes después de su inicio para valorar posibles efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, sin considerar su realización de forma rutinaria. En el estudio del paciente con epilepsia es fundamental descartar alteraciones metabólicas; frecuentes en neonatos y ancianos. ^{2,3,6,13}

Estudios de neuroimagen: Se debe de realizar a todos los pacientes con crisis de reciente inicio, ayudando al diagnostico de lesiones epileptogenicas y toma de decisiones terapéuticas. La tomografía axial computada suele ser el estudio inicial, debido a su mayor disponibilidad, ayudando en el diagnostico de pacientes con sintomatología cerebral aguda que cursa con crisis epilépticas, y que puede precisar de tratamiento urgente, o cuando el estudio de IMR esta contraindicado, sin embargo, la imagen por resonancia magnética es el estudio de elección, detectando

lesiones epileptogénicas en el 14 al 35% de los pacientes con crisis epilépticas de reciente inicio. La técnica de IRM óptima en adultos incluye el uso un estudio de 3 Teslas en plano coronal o coronal oblicuo, sagital y axial, en ponderaciones T1, T2 y FLAIR. Protocolos de epilepsia por IRM deben incluir una adquisición tridimensional (3D) volumétrica ponderada en T1 con voxel isotrópico de 1 u 1.5 mm para permitir la reconstrucción de imágenes en cualquier plano.

Los estudios de IRM funcional (IRMf), esta indicada en los casos en que esta indicada la cirugía de epilepsia, ayudando a reconocer si existen áreas primarias involucradas y riesgo de secuelas postquirúrgicas.

La tomografía por emisión de fotón simple (SPECT), detecta el flujo sanguíneo cerebral a través de agentes específicos, apoyando la localización del foco epileptogénico, cuando se realiza en el periodo ictal o posictal y se compara con la SPECT interictal.

La tomografía por emisión de positrones con deoxiglucosa marcada con flúor 18 (¹⁸F- FDG), permite únicamente el estudio interictal, demostrando un área hipometabólica por una disfunción cerebral en el área epileptógena. ^{2,3,6,13}

Pruebas genéticas: Los avances en secuenciación genética han aumentado dramáticamente la identificación de genes y trastornos genéticos asociados a la epilepsia. La determinación de una causa genética tiene implicaciones en el tratamiento, mejorando el pronóstico de los pacientes; por ejemplo, la detección de una mutación del gen SCN1A en un paciente con epilepsia del lóbulo temporal fármaco- resistente lleva a la discontinuación del tratamiento con Carbamazepina, la cual puede provocar incremento en la frecuencia de crisis en este tipo de pacientes. Actualmente se dispone de varias pruebas genéticas para la epilepsia, su uso debe de determinarse en función del fenotipo del paciente y de la disponibilidad y costo de las pruebas. ^{2,3,6,13}

Electroencefalograma/ vEEG: El EEG de rutina o de corta duración (20 a 30 minutos), es el estudio diagnóstico mas comúnmente realizado en pacientes con epilepsia. Se recomienda su registro durante la vigilia y el sueño, incluyendo diferentes maniobras de activación como son la apertura/ cierre ocular, hiperventilación, estimulación fótica intermitente, privación de sueño, entre otros,

con la finalidad de incrementar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Registros EEG consecutivos incrementan la sensibilidad para la detección de anomalías, es decir, 50% de los pacientes con epilepsia tendrán un primer EEG normal, sin embargo, con 3 estudios subsecuentes se detectarán anomalías en el 80 a 90% de los pacientes. Por lo tanto, un estudio normal no descarta el diagnóstico de epilepsia, y viceversa, ante un estudio anormal en presencia de un cuadro clínico dudoso no realiza el diagnóstico de epilepsia. Los tipos de grafoelementos epileptiformes en el EEG son punta, onda aguda, punta-onda, polipunta y polipunta-onda. Datos como la edad del paciente, uso de medicamentos, estado de conciencia e historial médico, resultan de importancia para una adecuada interpretación del EEG. La presencia de un patrón epileptiforme en el EEG después de una primera crisis predice, según algunos estudios, la recurrencia de las crisis con tasas en el rango del 30 al 70% en el primer año. Rara vez, el EEG de un individuo normal muestra descargas epileptiformes, y en ese caso la probabilidad de desarrollar epilepsia es del 0.2 al 3%.^{2,3}

Las aplicaciones clínicas del EEG incluyen el diagnóstico de epilepsia, selección de tratamiento antiepiléptico, evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y ayudar a la localización del foco epileptogénico cuando se considera tratamiento quirúrgico, así como ayudar a la identificación de crisis convulsivas no epilépticas. Los registros EEG superficiales registran 1/3 de la actividad de la corteza cerebral, limitando el registro se descargan epileptiformes generadas en regiones, basales, cara mesial del lóbulo temporal o regiones interhemisféricas.

En el caso de pacientes con epilepsia focal, la mayoría tienen su origen en el lóbulo temporal; solo 10 a 30% de las epilepsias focales será de localización extratemporal, principalmente en el lóbulo frontal. Las epilepsias focales extratemporales, son menos probables que presenten descargas epileptiformes durante el registro EEG. Los hallazgos EEG interictales corresponden a la presencia de descargas de puntas u ondas agudas, que pueden ser de presentación asimétrica o sincrónica bilateralmente. La aplicación clínica del EEG en pacientes con epilepsia focal depende de múltiples factores, incluyendo la localización de la zona epileptiforme.^{2,3,6,13}

La anomalía EEG de rutina predominante en pacientes con epilepsia generalizada genética es la distribución bisincrónica de la descarga de punta y onda generalizada. El tipo (s) de crisis, la frecuencia y el síndrome epiléptico específico, son determinantes importantes en el rendimiento diagnóstico de los estudios de EEG de rutina en pacientes con epilepsia generalizada. ^{2,3,6,13}

El video- electroencefalograma (vEEG), puede ser usado para la evaluación de pacientes con sospecha de crisis epilépticas. Las indicaciones para este estudio incluyen la evaluación de los eventos clínicos, clasificación de las crisis, cuantificación de las crisis, determinar factores desencadenantes y ayudar a la localización del foco epileptogénico en pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente y que se considere la posibilidad de tratamiento quirúrgico, así como para evaluar trastornos paroxísticos difíciles de registrar o cuando no se cuenta con evidencia de actividad epileptiforme en registros EEG de rutina. Se estima que entre el 25 y 33% de los pacientes ingresados en una unidad de monitorización para epilepsia tienen eventos convulsivos no epilépticos. La evaluación de los síntomas y signos durante el evento y la ausencia de descargas epileptiformes durante el evento ayudan a determinar el origen no epiléptico del evento. Únicamente del 9 al 15% de los pacientes con eventos psicogénicos tendrán un trastorno epiléptico co-existente. ^{2,3,6,13}

EPILEPSIA REFRACTARIA

A. DEFINICIÓN

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), la epilepsia refractaria se define como aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilepticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. 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. ²⁴

La identificación de pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para optimizar el tratamiento farmacológico, iniciar el proceso de evaluación para determinar si son candidatos a tratamiento quirúrgico y, según cada caso, propiciar la cirugía u otras alternativas no farmacológicas.²⁵

B. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los pacientes con epilepsia tendrán un adecuado control con medicamentos antiepilépticos. Sin embargo, una proporción de pacientes presentaran resistencia al tratamiento farmacológico, que según diferentes estudios varía entre el 6 y 35%. En las dos últimas décadas, la introducción de fármacos antiepilépticos nuevos, que a menudo son mas manejables y mejor tolerados, ha mejorado la capacidad para el manejo de la epilepsia. Estudios recientes han informado que entre el 12 y el 17% de los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento quedaron libres de crisis con la adición de fármacos antiepilépticos no probados anteriormente.^{26, 27}



Figura 3. Distribución de pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Tomado de 2016 © mj mas.

En cuanto a la situación local de la epilepsia, en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el 2018 se otorgaron un total de 10, 932 consultas, encontrándose a la Epilepsia como la

3ra causa de motivo de consulta, siendo superada por enfermedades como esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.

C. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de resistencia farmacológica son variables y multifactoriales según la causa subyacente, y en teoría, del sitio de acción del medicamento. La edad también parece afectar el resultado del tratamiento, con una tasa libre de crisis mas alta entre personas de edad avanzada que entre pacientes mas jóvenes.²⁸

Hasta el momento las hipótesis sobre la patogenia de la farmacorresistencia incluyen principalmente la hipótesis del transportador, hipótesis del objetivo, entre otras, como factores genéticos, cambios en el sistema del metabolismo y factores relacionados con la epilepsia.^{28, 29}

Fracaso de las drogas para alcanzar sus objetivos diana: La mayoría de los fármacos antiepilépticos desempeñan su papel antiepiléptico en el cerebro después de cruzar la barrera hematoencefálica. La “hipótesis del transportador”, propone que la resistencia a los medicamentos puede atribuirse a la sobreexpresión de transportadores de flujo de salida en las células endoteliales capilares en el foco epiléptico, dando como resultado de una disminución intracelular del fármaco o un cambio en su distribución, que en consecuencia impide una concentración adecuada del fármaco en la zona epileptogénica y tejidos circundantes, conduciendo a una resistencia farmacológica. Estas proteínas transmembrana unidas a ATP, extruyen sustratos de la célula contra el gradiente de concentración. En la actualidad, los transportadores que se estudian con mayor frecuencia incluyen a P- glicoproteína (P- gp), proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Algunos medicamentos comunes, como la Carbamazepina, Felbamato, Gabapentina, Lamotrigina, fenobarbital, Fenitoína y Topiramato, son sustratos de la P-glicoproteína; mientras que la fenitoína es un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2), y la Lamotrigina es un sustrato de BCRP.^{28, 29}

Alteración en sitio de acción de los fármacos antiepilépticos: La “Hipótesis del objetivo”, propone que los fármacos antiepilépticos no pueden inhibir una descarga excesiva de las neuronas a través de su unión al objetivo diana predeterminado cuando este cambia su estructura o función, lo que produce un ataque incontrolable, reflejando principalmente una función anormal del canal iónico. Actualmente, se ha confirmado que el canal de sodio regulado por voltaje (VGSC) se expresa principalmente en células excitadoras, y es el principal objetivo de los fármacos antiepilépticos tradicionales de primera línea. La investigación ha demostrado que el gen SCN1A (que codifica para el canal de sodio, neuronal tipo I, subunidad alfa) es el principal gen patógeno de la epilepsia mioclónica grave en la infancia. Otro ejemplo, es la expresión alterada de subtipos del receptor ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA- A), observado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente. La principal debilidad de esta hipótesis es la presunción de un conocimiento de los mecanismos de los fármacos antiepilépticos, el cual actualmente es incompleto; así mismo, esta hipótesis, no da cuenta de los pacientes que son resistentes a múltiples fármacos antiepilépticos.^{28, 29}

Los fármacos no actúan en sitios diana reales: Los fármacos antiepilépticos actuales están destinados únicamente a prevenir las crisis epilépticas, y pueden no estar actuando adecuadamente sobre los procesos patogénicos en algunos pacientes. Por ejemplo, los auto-anticuerpos contra los canales iónicos implicados en la excitación e inhibición neuronal, incluidos los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje, y los receptores de glutamato N-metil-d-aspartato (NMDA), y ácido γ -aminobutírico tipo B (GABA-B), se han identificado en pacientes con crisis epilépticas de causa desconocida, particularmente en el contexto clínico de una encefalitis y, a veces, en asociación con un cáncer oculto.

Estos pacientes a menudo no tienen una respuesta a los fármacos antiepilépticos convencionales, y hay datos contradictorios de estudios no controlados sobre si la inmunoterapia puede ser efectiva. Otros mecanismos celulares propuestos para las convulsiones y la epileptogénesis incluyen, entre otros, estrés oxidativo mitocondrial, disfunción y acoplamiento eléctrico a través de uniones gap en

neuronas o incluso células gliales. Estos mecanismos representan objetivos potenciales novedosos para el desarrollo futuro de fármacos.^{28, 29}

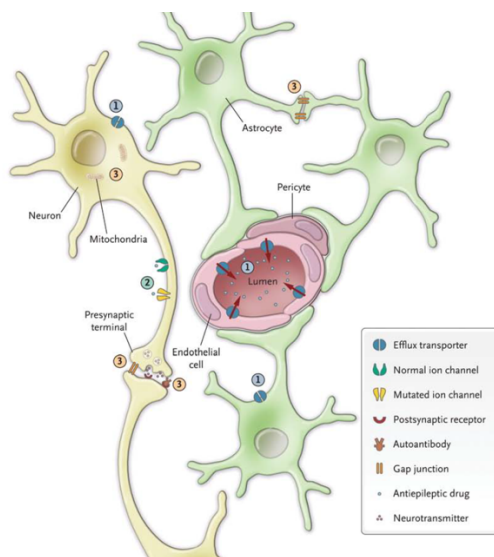


Figura 4. Mecanismos biológicos hipotéticos de fármaco- resistencia en epilepsia. La localización 1, representa la sobre- expresión de transportadores de flujo de salida en el endotelio capilar; localización 2, expresión o función alterada de canales iónicos; y 3, sitios que actualmente no son sitios diana para los fármacos antiepilépticos. Tomado de Kwan Patrick et. al.²⁸

D. ETIOLOGÍA

La etiología de la epilepsia es un determinante importante del tratamiento y pronóstico. En adultos jóvenes predominan las epilepsias idiopáticas y, a medida que aumenta la edad de los pacientes, las epilepsias sintomáticas son las más frecuentes.¹⁵

En un estudio realizado por Torres F. Marta et. al. Donde se incluyeron un total de 1.557 pacientes con epilepsia, se describió la distribución sindrómica, etiológica y el tratamiento farmacológico. La clasificación sindrómica se basó en la semiología, características clínicas, el EEG y la neuroimagen en todos los pacientes, observándose la siguiente distribución:

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME SEGÚN LA ILAE (*n* 1.557)

	<i>n</i>	%
EPILEPSIA FOCAL	1.136	73,0
Sintomática	865	55,6
Criptogénica	269	17,3
Idiopática	2	0,1
EPILEPSIA GENERALIZADA	303	19,5
Sintomática	25	1,6
Criptogénica	269	17,3
Idiopática	249	16,0
EPILEPSIA INDETERMINADA	36	2,3
EPILEPSIA NO CLASIFICABLE	82	5,3

Tabla 1. Clasificación del síndrome según la ILAE (*n* 1.557). Tomado de Torres F. Marta. Tomado de Torres- Ferrús Marta et al. ¹⁵

Para la clasificación etiológica se clasificaron según su etiología en causa vascular (ictus isquémico y hemorrágico, malformaciones vasculares cerebrales), causa tumoral, traumática, infecciosa, esclerosis mesial temporal, anoxia perinatal o trastorno del desarrollo cortical. El resto de las etiologías se clasificó como miscelánea.

	<i>n</i>	%
VASCULAR	292	33,8
Ictus	226	26,1
Malformación arteriovenosa	43	5,0
Cavernomas	23	2,7
TUMORAL	132	15,3
Meningiomas	42	4,9
Gliomas	38	4,4
Otros	52	6,0
TRUAMATICA	101	11,7
INFECCIOSA	61	7,0
ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL	50	5,8
ANOXIA PERINATAL	33	3,8
TRASTORNO DEL DESARROLLO CORTICAL	30	3,5
OTRAS*	166	19,1

Tabla 2. Clasificación etiológica de las epilepsias. Tomado de Torres- Ferrús Marta et.al. ¹⁵

*Hidrocefalia, porencefalia, esclerosis múltiple, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge- Weber, neurofibromatosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas mas comunes, considerándose como un problema de salud pública a nivel global, y que se caracteriza por la predisposición persistente a generar ataques epilépticos, y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales.

En países con ingresos altos se estima una prevalencia de 2.2 a 10 casos por cada 1 000, en contraste con las tasas informadas en países en vías de desarrollo que es de 14 a 57 casos por cada 1 000. La incidencia en países desarrollados es de 30 a 50 casos por cada 100.000 habitantes por año, mientras que en países con ingresos bajos/medianos llega a ser de 49 a 190 casos por cada 100.000 hab/año. En nuestro país se han reportado tasas de prevalencia de 15 pacientes por cada 1 000.

De los pacientes con epilepsia, un tercio son resistentes al tratamiento farmacológico; informándose que solo el 15% de los pacientes a nivel global reciben tratamiento antiepiléptico adecuado. El impacto económico relacionado con el tratamiento de la epilepsia y sus complicaciones se ha estimado hasta del 88% del ingreso per cápita.

En nuestro medio, la epilepsia se encuentra dentro de los primeros lugares como motivo de la consulta externa, llamando la atención que dentro de la población atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se encuentran sujetos económicamente activos, por lo que la epilepsia puede perjudicar la calidad de vida personal y laboral, propiciando incapacidades prolongadas y trámites de invalidez no justificadas.

Por lo tanto, este estudio tiene como propósito estudiar los casos de epilepsia refractaria y sus características clínicas en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI.

El estudio de frecuencia empleada en diferentes enfermedades no brinda importancia económica y de infraestructura en los sistemas de salud, aún en un padecimiento frecuente como es la epilepsia farmacorresistente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN

El propósito del presente trabajo de investigación es estudiar los casos de epilepsia refractaria y sus características clínicas en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Determinar la frecuencia de epilepsia resistente a tratamiento farmacológico, servirá para futuras líneas de investigación, encaminado a mejorar el abordaje oportuno y organizar planes de tratamiento óptimos, impactando en las condiciones de salud y cuidados de este tipo de pacientes.

En un futuro se podrán implementar guías de abordaje y tratamiento para pacientes con epilepsia farmacorresistente en nuestro medio.

HIPOTESIS

Al ser un estudio transversal no procede establecer hipótesis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar cual es la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir variables demográficas como son el sexo, edad, antecedentes heredofamiliares/ personales patológicos/ perinatales en los pacientes con diagnóstico de epilepsia.
- b) Describir las características de las crisis epilépticas.
- c) Determinar el tratamiento médico recibido durante la evolución de la epilepsia.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO (EJE DE LA INVESTIGACION)

Por la maniobra del investigador	Observacional
Por el número de mediciones	Transversal
Por la recolección de datos	Retrolectivo
Por la dirección	Retrospectivo
Por el tipo de muestro	No aleatorio

MATERIAL Y METODOS

POBLACION DE ESTUDIO: Pacientes mayores de 16 años que acuden a la clínica de Epilepsia del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TIPO DE MUESTREO: Muestreo no probabilístico consecutivo de los pacientes con epilepsia farmacorresistente que son atendidos en la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 2016 al 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes femeninos y masculinos.
2. Edad mayor de 16 años.
3. Pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en la consulta externa de servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. Pacientes con expediente completo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 168.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente con expediente incompleto de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 168.
2. Crisis convulsivas o no convulsivas no epilépticas.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
EPILEPSIA REFRACTARIA	Aquella Epilepsia que no responde a tratamiento	Aquella Epilepsia 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.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente
EDAD	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Años cumplidos al momento de la recolección de datos
GENERO	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que definen al género entre hombre y mujer	Definido por el fenotipo clínico del individuo	Cualitativa Nominal	Hombre (H) Mujer (M)
ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA	Enfermedad identificada causante de la Epilepsia	Enfermedad sistémica o del sistema nervioso central considerada como factor de riesgo de Epilepsia	Cualitativa Nominal Politómica	Estructural: (EVC, TCE, Tumoración del SNC, Síndrome Epiléptico)

				Inflamatorio : <ul style="list-style-type: none"> - SCN (Encefalitis autoinmune) -Sistémico (LES, SAAF, Esclerodermi a, Sjögren) Metabólica: (ERC, hepatopatía)
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA	Desorden cerebral caracterizado por la predisposición para generar crisis epilépticas.	Diagnóstico de epilepsia por medico neurólogo documentado en expediente clínico.	Cualitativa Nominal Politómica	Tipo de Crisis
TRATAMIENTO CON FARMACO ANTI-EPILEPTICO	Fármaco destinado a interrumpir las crisis epilépticas.	Fármaco indicado durante el tratamiento de estado epiléptico, documentado en expediente clínico.	Cualitativa Nominal Politómica	1.Fenitoina 2.Levetiracet am 3.Valproato de Magnesio 4. Acido valproico 5.Topiramato 6.Lamotrigin a
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO				1. Cirugía resectiva 2. Retiro de lesión epiléptica: Resección temporal

				3. Cirugía paliativa: Callosotomía 4. Cirugía no resectiva: Estimulador vagal
EDAD DE INICIO	Número de años que tiene el paciente en el momento de su primera crisis	Número de años que tiene el paciente en el momento del diagnóstico de epilepsia	Cuantitativa Continua	Años
EDAD A LA QUE SE REFIRIO A UNIDAD DE 3ER NIVEL	Número de años que tiene el paciente cuando es referido a una unidad de tercer nivel	Número de años cuando es valorado en la clínica de epilepsia	Cuantitativa Nominal	Años
ANTECEDENTE FAMILIAR DE EPILEPSIA	Familiares con diagnóstico de epilepsia	Antecedente de epilepsia en familiares de primer grado	Cualitativa Nominal	Si No
ANTECEDENTE DE CRISIS FEBRILES	Crisis convulsivas asociadas a fiebre	Crisis convulsivas en el contexto de un cuadro febril entre los 6 meses y 5 años	Cuantitativa Nominal	Si No
CANTIDAD BASAL DE CRISIS	Número de eventos epilépticos	Frecuencia de crisis epilépticas en un mes	Cuantitativa Nominal	
CAPACIDAD FUNCIONAL	Capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria	Capacidad funcional medida por la escala de Rankin Modificada	Cualitativa Ordinal	0. Asintomático 1. No discapacidad significativa 2. Discapacidad leve 3. Discapacidad moderada

				<p>4. Discapacidad moderada-severa</p> <p>5. Discapacidad severa</p> <p>6. Muerte</p>
PATRÓN DE RESUESTA A TRATAMIENTO	Respuesta clínica tras el inicio de fármaco antiepiléptico en paciente epiléptico	Tras administración de fármaco antiepiléptico reducción o ausencia de crisis epilépticas a los 6 meses	Cualitativa Dicotómica	<p>a. Libre de crisis.</p> <p>b. Reducción en numero de crisis: Reducción de mas del 50% de la frecuencia basal, durante 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento</p> <p>c. Paciente que nunca estuvo libre de crisis ni reducción en su frecuencia durante un año</p>

PROCEDIMIENTOS

1. Se identificará a los pacientes vistos en la Clínica de Epilepsia que cumplan con criterios diagnósticos de epilepsia (Se utilizará el formato 4.30.6 de dicha Clínica de Epilepsia).

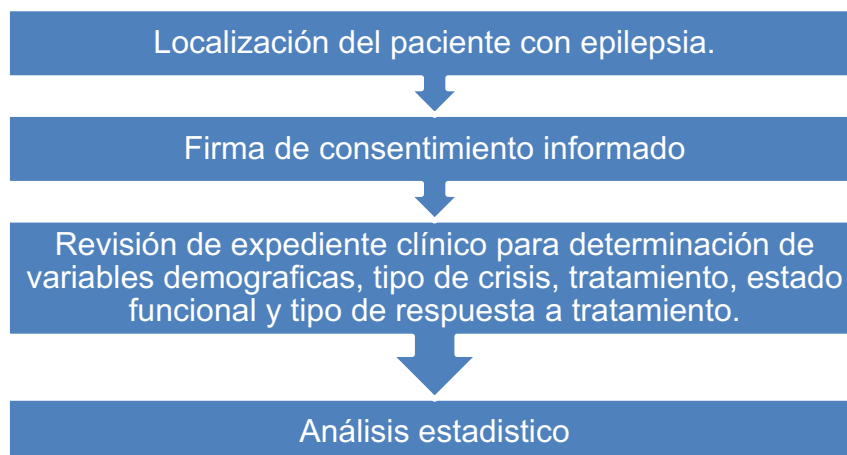
2. Se entrevistan a los pacientes (Se comentan riesgos y beneficios del estudio, se firma consentimiento informado).
3. Se obtiene datos del expediente clínico para determinación de variables demográficas, tipo de crisis, epilepsia refractaria, tratamiento médico.
4. En relación con la respuesta al tratamiento médico, se agruparán los patrones de respuesta terapéutica (patrón A a la D).
5. Se realizará análisis estadístico de la información.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad.

Análisis bivariado para determinar razón de momios de las variables. Para variables cualitativas, se realizará prueba de Chi cuadrada; para las variables cuantitativas de distribución normal, se realizará prueba de t Student; y para las cuantitativas de distribución libre, se usará la prueba estadística U Mann-Whitney.

DIAGRAMA DE FLUJO



CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo con las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983, y por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre del 1989, con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el parágrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera de riesgo mínimo.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Financiamiento y Factibilidad

RECURSOS HUMANOS

- Carlos Efrén Sánchez Palafox, Residente de 2do año de Neurofisiología Clínica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de Tesis: Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez, Médico Adscrito del servicio de Neurología Clínica de Epilepsia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dr. Raúl Carrera Pineda, Jefe del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FISICOS Y TECNICOS: El hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo con la Normal Oficial del Expediente Clínico.

RECURSOS FINANCIEROS: Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del investigador.

RESULTADOS

Realizamos el análisis de 228 pacientes que fueron enviados a la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de epilepsia durante el periodo 2016- 2018 y que cumplieron con los criterios de inclusión. En la tabla 1 se pueden observar las características basales de nuestra población.

**Tabla 1. Características basales de la población
N= 228**

	n (%)
Edad	
Mediana (ric, 25, 75)	36 (25, 50)*
Genero	
Mujer	130 (57)
Antecedentes perinatales de epilepsia	49 (21.5)
Antecedentes familiares de epilepsia	12 (5.3)
Tipo de crisis epiléptica	
Crisis focales motoras	
Con preservación del estado de alerta	15 (6.6)
Sin preservación del estado de alerta	5 (2.2)
Crisis generalizadas motoras	117 (51.3)
Crisis no motoras con arresto del comportamiento	
Focal con preservación del estado de alerta	7 (3.1)
Focal sin preservación del estado de alerta	10 (4.4)
Generalizadas (discognitivas)	22 (9.6)
Crisis focales y generalizadas	10 (4.4)
Crisis focales con generalización secundaria	39 (17.1)
Tipo de tratamiento	
Farmacos antiepilépticos	187 (82)
Farmacos antiepilépticos y cirugía de epilepsia	6 (2.6)
Farmacos antiepilépticos y otros procedimientos Quirúrgicos	35 (15.4)

Número de fármacos antiepilépticos	
2 fármacos antiepilépticos	162 (71.1)
Más de 2 fármacos antiepilépticos	66 (28.9)
Edad de inicio de las crisis	
Mediana (RIC 25, 75)	22 (12, 38)*
Etiología de la epilepsia	
Desconocida (idiopática)	130 (57)
Estructural	73 (32)
Inflamatoria	5 (2.2)
Inmune	4 (1.8)
Infecciosa	12 (5.3)
Metabólica	3 (1.3)
Genética	1 (0.4)

*Rango Intercuantilar 25, 75.

La edad de la población estudiada presenta una mediana de 36.5 años con un rango intercuantilar (25, 75), de 25 y 50 años.

El género de los pacientes tuvo una variación equitativa entre ambos sexos, siendo 130 (57%) del sexo femenino.

La edad de inicio de las crisis epilépticas presenta una mediana de 22 años con un rango intercuantilar de 12 y 38 años.

En cuanto a la presencia de antecedentes perinatales de importancia para epilepsia se encontraron en el 21.5% de los pacientes, dentro de los cuales encontramos situaciones asociadas al embarazo y trabajo de parto, como hipertensión arterial sistémica materna, placenta previa, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, parto distócico (uso de fórceps), sufrimiento fetal y nacimiento no asistido (vía pública), así como condiciones propias del recién nacido, como hipoxia neonatal, ictericia neonatal, neuroinfección, malformaciones cardíacas congénitas y paro cardiorrespiratorio.

Los antecedentes perinatales de mayor importancia fueron la prematuridad (5.7%), y la hipoxia neonatal (5.2%). Cabe destacar que el 77.2% de nuestra población no contaba con antecedentes perinatales de importancia para epilepsia y en el resto se desconocían (1.3%).

Se encontró que solo el 5.3% de la población estudiada tenía antecedentes familiares de epilepsia, sin embargo, en la mayoría (93.4%), no se encontraron antecedentes y en el 1.3% se desconocían.

Por el tipo de crisis epiléptica se clasificaron como de inicio focal motor que correspondieron al 8.8%. Por otro lado, dentro de las crisis no motoras que se acompañaban de arresto del comportamiento las de inicio focal con y sin preservación del estado de alerta fue del 7.5%, mientras que las de inicio generalizado (discognitivas), el 9.6%. Las crisis primariamente generalizadas de tipo motor se encontraron el 51.3%. Mientras que el 4.4% de nuestra población presentaban crisis focales y generalizadas de forma concomitante, y en el 17.1% se identificaron crisis focales con generalización secundaria.

Dentro de las causas de la epilepsia se encontró que el 57% de la población estudiada se clasificó como de etiología desconocida (Idiopática), seguida en frecuencia por las de origen estructural con el 32%. La epilepsia de causa infecciosa

represento el 5.3%, inflamatoria 2.2%, inmune 1.8% y metabólica el 1.3%, mientras que la de origen genético solo fue del 0.4% (Grafico 1).

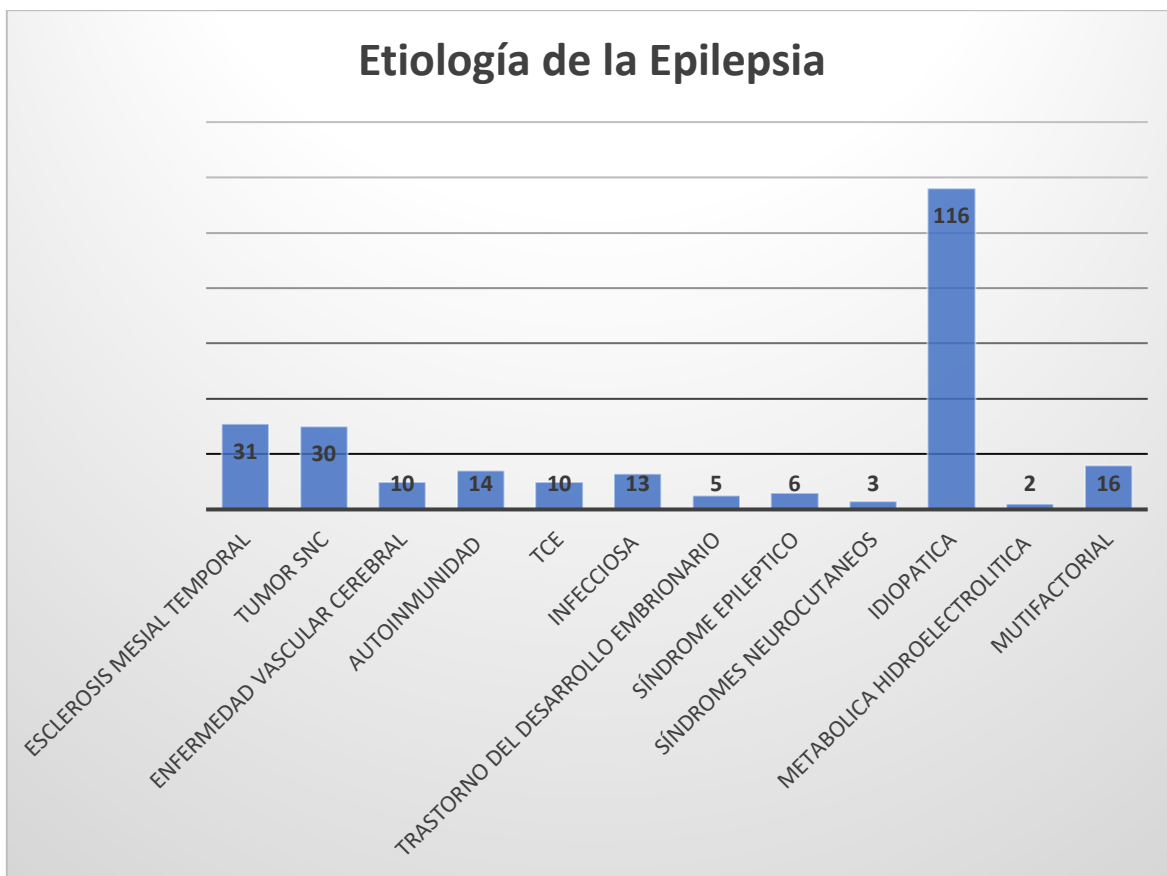


Grafico 1

Referente al tipo de tratamiento del total de población estudiada, el 187 (82%), se encontraba en manejo con fármacos antiepilépticos, mientras que 41 (18%), de los pacientes tenían antecedentes de cirugía de epilepsia u otro procedimiento neuroquirúrgico (Drenaje de hematoma intracraneal, resección de tumor, malformaciones vasculares, entre otros), y uso de fármacos antiepilépticos para el control de las crisis. Es importante destacar que el 71.1% de los pacientes se encontraban en tratamiento farmacológico con 2 o menos fármacos antiepilépticos, en tanto que el 28.9% recibían mas de 2 fármacos para el control de las crisis epilépticas.

Respecto a la respuesta terapéutica se observó que 145 (63.6%), de los pacientes presentaron disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas y 38 (16.7%), se encontraban con ausencia de crisis epilépticas, sin embargo, 45 (19.7%) persistía sin modificación en la frecuencia de las crisis a pesar del tratamiento (Gráfico 2).

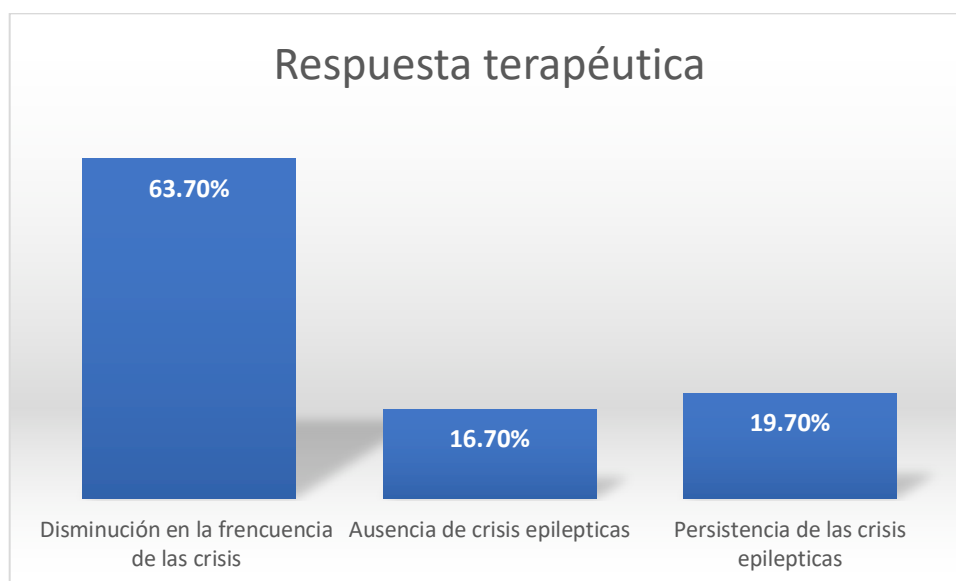


Gráfico 2

En cuanto a la respuesta terapéutica de acuerdo con el tratamiento otorgado 147 (64.5%) sujetos tuvieron una respuesta favorable al tratamiento farmacológico antiepiléptico y 36 sujetos (15.8%) de los del grupo de tratamiento mixto tuvieron respuesta favorable. Sin embargo, hubo persistencia de las crisis en 45 sujetos del tratamiento farmacológico y en 5 pacientes del grupo de tratamiento mixto. Tras establecer la diferencia entre ambos grupos mediante el empleo prueba de chi cuadrada se obtuvo una $p= 0.18$ (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo de respuesta clínica de acuerdo con el tipo de tratamiento antiepiléptico. N= 228

	Repuesta Favorable n (%)	Persistencia de crisis epilépticas n (%)	P†
Tratamiento farmacológico	147 (64.5)	40 (17.5)	0.18
Tratamiento farmacológico y quirúrgico	36 (15.8)	5 (2.2)	

†Chi²

Respecto al impacto de la respuesta al tratamiento antiepiléptico de acuerdo con la presencia de discapacidad (definida como un Rankin modificado de > o igual a 1), 22 (9.6%), sujetos con alguna discapacidad tuvieron respuesta favorable al tratamiento antiepiléptico; sin embargo, 98 sujetos sin discapacidad (43%), persistieron con crisis epilépticas comparado con los 92 (40.4%), con alguna discapacidad. Al realizar la diferencia de grupos mediante el empleo de chi cuadrada se obtuvo una p= 0.28 (Tabla 3).

Tabla 3. Tipo de respuesta clínica de acuerdo con la presencia de alguna discapacidad funcional

	Repuesta Favorable n (%)	Persistencia de crisis epilépticas n (%)	P[†]
Sin discapacidad	16 (7)	98 (43)	0.28
Con alguna discapacidad funcional	22 (9.6)	92 (40.4)	

[†]Chi²

DISCUSIÓN

En el estudio realizado se revisaron las características clínicas de 228 pacientes que fueron enviados a la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. El objetivo fue identificar la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos, así como describir las variables demográficas, antecedentes perinatales y familiares de epilepsia, características de las crisis epilépticas y el tratamiento empleado en pacientes con epilepsia.

En nuestro análisis, comenzamos con la distribución de género, siendo en su mayoría del sexo femenino. En cuanto a la edad de la población, la mediana fue de 36.5 años. La edad de inicio de las crisis presento una mediana de 22 años. En este sentido, la comparación de los datos obtenidos por nuestra investigación y la literatura consultada fueron diferentes, ya que esta última refiere que a nivel mundial la incidencia y prevalencia es mayor en pacientes del sexo masculino y edad avanzada (>60 años).

Encontramos que un 21.5% de los pacientes contaban con antecedentes perinatales de importancia para epilepsia, siendo la prematurez y la hipoxia neonatal los mas importantes. Así mismo, la presencia de antecedentes familiares de epilepsia en pacientes con crisis epilépticas fue encontrado en el 5.3% de los pacientes.

La etiología de la epilepsia puede ser idiopática en el 70% o secundaria en el 30% de los casos. La distribución por causa varía según el grupo de edad. En adultos jóvenes predominan las epilepsias idiopáticas y, a medida que aumenta la edad de los pacientes, las epilepsias sintomáticas son mas frecuentes, principalmente debidas a accidente vascular cerebral o en el caso de países en vías de desarrollo a infecciones, principalmente la neurocisticercosis. En nuestro estudio se observo que cerca de 2/3 de los pacientes fueron clasificados como epilepsia de

origen desconocido, seguida en frecuencia por la de origen estructural la cual se encontró de origen genético, adquirido o ambas (Stroke, trauma, malformaciones del desarrollo cortical). En el caso de la epilepsia de origen inmune en la mayoría de los pacientes fue secundaria a una encefalitis anti- NMDAr, y de las inflamatorias estuvieron relacionadas con el antecedente de una enfermedad reumatológica, como lupus eritematoso sistémico. Según la información consultada, la etiología mas frecuente a nivel mundial es la infecciosa, sin embargo, en nuestro estudio solo represento el 5.3% de los casos, en su mayoría debido a neurocisticercosis, esto podría deberse a que somos un centro de atención medica de tercer nivel y los pacientes con este diagnostico no son enviados por probable epilepsia refractaria. En general, se considera que hasta un tercio de los pacientes con epilepsia no tendrán una etiología clara. Sin embargo, en nuestro caso encontramos un número mayor de pacientes bajo esta categoría etiológica, lo que podría considerarse como un área de oportunidad para avanzar en el abordaje diagnostico de estos pacientes, ya que existe la posibilidad de una causa, pero la identificación de esta puede estar limitada por la falta de disponibilidad de recursos diagnósticos. La causa menos frecuentemente encontrada fue la genética.

La mayoría de los pacientes se presentaron con crisis epilépticas generalizadas de tipo motor, seguida en frecuencia por las crisis focales que presentan generalización secundaria, encontrándose con menor frecuencia las de inicio focal motor con o sin compromiso del estado de alerta y aquellas focales o generalizadas no motoras que se acompañaron de arresto del comportamiento.

Referente al tratamiento, del total de la población estudiada, el 82% (n= 187) se encontraba en tratamiento exclusivamente con fármacos antiepilépticos y el resto (n= 41, 18%), tenían antecedentes de cirugía de epilepsia u otro procedimiento neuroquirúrgico en combinación con el tratamiento medico. En el grupo de pacientes con tratamiento medico, el 78.6%(n=147), tenia un adecuado control. Cabe señalar que el 70% de estos pacientes reciben 2 o menos fármacos antiepilépticos para el control de las crisis. El 21.4% (n=40) restante, persistían con

las crisis a pesar del manejo medico. Por otro lado, en el grupo de pacientes que contaban con tratamiento medico y quirúrgico, del total de 41 pacientes, 5 persistían sin modificación en el patrón de las crisis. La diferencia entre estos dos grupos tuvo una p de 0.18, por lo que se considera que no existen diferencias entre el ofrecer el tratamiento medico versus el quirúrgico.

Los datos reportados por la literatura consultada refieren que entre un 6 y 35% de los pacientes con epilepsia no lograran un control adecuado de las crisis, requiriendo mas de un fármaco antiepiléptico para el manejo de las crisis, en nuestro estudio se encontró que la frecuencia de epilepsia farmacorresistente fue del 83.4%, sin considerar además la ausencia de crisis por un periodo mayor a un año. Aunque el 63.6% de nuestros pacientes referidos presento una disminución del 50% o mas en la frecuencia de las crisis.

En el apartado donde se compara la presencia de discapacidad y el control de las crisis, se concluyo que no existen diferencias significativas entre sujetos con presencia de discapacidad en comparación a aquellos que no la tienen, para la respuesta al tratamiento antiepiléptico (Disminución o persistencia de crisis), $p=0.28$.

CONCLUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica muy común que requiere de un manejo adecuado de este tipo de pacientes, dadas las consecuencias sociales, económicas y de salud. Actualmente solo el 15% de los pacientes a nivel global reciben tratamiento antiepiléptico apropiado. El impacto económico relacionado con el tratamiento de la epilepsia y sus complicaciones se ha estimado hasta del 88% del ingreso per cápita en países en vías de desarrollo.

Por otro lado, se estima que entre un 6 y 35% de pacientes con epilepsia no lograran un adecuado control de las crisis.

En este sentido, la identificación de pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para optimizar el tratamiento farmacológico, iniciar el proceso de evaluación para determinar si son candidatos a tratamiento quirúrgico y, según cada caso, propiciar la cirugía u otras alternativas no farmacológicas.

En nuestro medio, la epilepsia se encuentra dentro de los primeros lugares como motivo de la consulta externa, llamando la atención que dentro de la población atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se encuentran sujetos económicamente activos, por lo que la epilepsia puede perjudicar la calidad de vida personal y laboral, propiciando incapacidades prolongadas y trámites de invalidez no justificadas. La mayor parte de los pacientes referidos al servicio de Neurología se encuentran en edad productiva, por lo que la identificación de este tipo de pacientes resulta de suma importancia.

Por nuestra parte se sugiere la implementación de guías de abordaje que permitan la identificación y clasificación de pacientes que persisten como epilepsia de causa desconocida, con la finalidad de brindar un tratamiento mas apropiado según la etiología identificada. En las dos últimas décadas, la introducción de fármacos antiepilépticos nuevos, que a menudo son mas manejables y mejor

tolerados, ha mejorado la capacidad para el manejo de la epilepsia. Estudios recientes han informado que entre el 12 y el 17% de los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento quedaron libres de crisis con la adición de fármacos antiepilépticos no probados anteriormente.

La identificación y tratamiento oportunos de pacientes con diagnóstico de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico impacta en las condiciones de salud y cuidados de este tipo de población.

ANEXOS

ANEXO 1.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**“FRECUENCIA DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN ADULTOS DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIXX”**

CIUDAD DE MEXICO A ____ DE _____ DE 201_

NUMERO DE REGISTRO:

Estimado paciente:

Se le hace una atenta invitación a participar en un estudio de investigación para identificar la frecuencia de epilepsia farmacorresistente en adultos del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

Dado que la Epilepsia se encuentra dentro de los primeros lugares como motivo de la consulta externa, y que dentro de la población atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se encuentran sujetos económicamente activos, se pretende determinar cual es la frecuencia de epilepsia farmacorresistente, dado que puede perjudicar la calidad de vida personal y laboral, propiciando incapacidades prolongadas y trámites de invalidez no justificadas. Por lo tanto, este estudio tiene como propósito estudiar los casos de epilepsia refractaria y sus características clínicas en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria y libre, si Usted decide no participar su atención medica no se verá comprometida ni modificada y continuará recibiendo los beneficios que recibe hasta el momento.

Este es un estudio que incluirá a pacientes con y sin infarto cerebral. Si acepta participar en esta investigación, usted tendrá la misma oportunidad de que su expediente sea revisado, con el fin de obtener datos de notas de evolución realizadas previamente en consultas del servicio de neurología, así como de revisar los estudios de imagen de su cabeza realizados de forma rutinaria.

Dicho estudio no presenta algún riesgo ni le generará molestias físicas, usted podrá realizar todas sus actividades cotidianas sin restricción alguna con fines de este proyecto. Los procedimientos de investigación son:

1. Revisión de expediente clínico

Durante todo el estudio, en el que Usted participará, podrá decidir el momento de salir del presente, notificando al responsable de la investigación.

La información obtenida sobre Ud. en el estudio, será confidencial, y los mismos solo serán brindados a Ud. en caso de solicitarlo. Sus datos procesados serán protegidos por medio de la asignación de un número en lugar de su nombre de modo Ud. no pueda ser identificado, solo el investigador principal tendrá acceso a los datos que puedan identificarlo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable: Dr. Carlos Efrén Sánchez Palafox. Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México; Hospital de Especialidades, 2do Piso, Área de Neurología Clínica, Teléfono: 5556276900, ext. 21 506, Lunes y miércoles de 10 am a 2pm. Correo Electrónico: charles_brain@hotmail.com

Firmar, anotar la fecha y escribir su nombre personalmente.

Participante (letra molde)	Firma	Fecha
----------------------------	-------	-------

Persona que obtiene el consentimiento (letra molde)	Firma	Fecha
---	-------	-------

Testigo 1(letra molde)	Firma	Fecha
------------------------	-------	-------

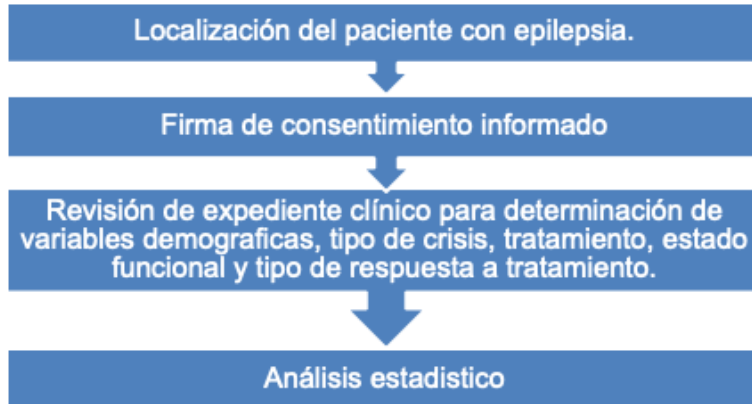
Testigo 2 ((letra molde)	Firma	Fecha
--------------------------	-------	-------

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

ANEXO 2.

ANEXO 3.

DIAGRAMA DE FLUJO



ANEXO 4.

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA		
NIVEL	GRADO DE INCAPACIDAD	
0	Asintomático	
1	Muy leve	Puede realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por si mismos sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
4	Moderadamente Grave	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervicion continuada (necesidades personales sin ayuda)
5	Grave	Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.
6	Muerte	

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

TESISTA: DR. CARLOS EFREN SANCHEZ PALAFOX

Médico Residente de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21506

Contacto: charles_brain@hotmail.com

TUTOR PRINCIPAL: DR. JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ

Médico adscrito al servicio de Neurología/ Clínica de Epilepsia

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21504

Contacto: carlosjuhd@gmail.com

DR. RAUL CARRERA PINEDA

Jefe de Servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21504

Contacto: luarcarpi@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. S. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475- 482. doi: 10 1111/epi.12550
2. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 1 Guía Oficial de practica clínica en epilepsia. 2012. ISBN 978- 84- 7989- 750- 5.
3. Erik K. St. Louis. *Diagnosis of Epilepsy and Related Episodic Disorders. Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22 (1): 15- 37.
4. *Epilepsia en Latinoamérica. Documento técnico basado en las presentaciones del Taller Internacional efectuado en Santiago de Chile, en agosto de 2013, y otras contribuciones posteriores.* 2013.
5. Abramovici S, Bagic. *Epidemiology of epilepsy. Handbook of Clinical Neurology. Neuroepidemiology.* 2016; 138: 159- 171.
6. *Brdadley´s Neurology in Clinical Practice. Septima edición. EISEVIER.* 2016.
7. Velasco Monroy AL, et al. *Epilepsia. Un punto de vista latinoamericano.* 2013.
8. E. Scheffer I, French j, Hirsch E, et al. *Classification of the Epilepsies: New Concepts for Discus sion and Debate- Special Report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. Epilepsia Open* 2016; ** (*): 1- 8.
9. S. Fisher R, Cross JH, A. French J, et al. *Operational Classification of the Seizures Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia* 2017; 58 (4): 522- 530.
10. Pitkänen A, Lukasiuk K. *Mechanism of Epileptogenesis and Potential treatment targets. Lancet Neurol* 2011; 10: 173- 86.
11. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek F. Edward, J. Staley K. *Epileptogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a022822.
12. Lillis KP, Wang Z, Mail M, et al. *Epileptogenesis: More Than Just the Latent Period. Epilepsy Currents* 2016; 16 (1): 31- 33.

13. Devinsky O, Vezzani A, J. O'Brien T, et al. Epilepsy. Nature Review Disease Primers. 2018; 3: 1- 24. doi: 10. 1038/nrdp.2018.24
14. M. Goldberg E, A. Coulter D. Mechanisms of Epileptogenesis: A Convergence On Neural Circuit Dysfunction. Natures Reviews Neuroscience. 2013; 14: 337-349. doi: 10. 1038/nrn3482
15. Torres- Ferrús M, Toledo M, González- Cuevas M, et al. Etiología y Tratamiento de la Epilepsia en una Serie de 1. 557 Pacientes. Rev Neurol 2013; 57 (7): 306-12.
16. Stephan U. Schuele, Evaluation of Seizure Etiology From Routine Testing to Genetic Evaluation, Continnum (Minneap Minn) 2019; 25 (2, EPILEPSY): 322-342.
17. Alison M. Pack, Epilepsy Overview and Revised Classification Of Seizures and Epilepsies, Continnum (Minneap Minn) 2019; 25 (2, EPILEPSY): 306- 321.
18. Rosa, M. & Pascual, Q. Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Semiology and Neurophysiological Studies. 416- 423 (2007). doi: 10.1053/j.sult. 2007.09.004
19. Westover MB, Decroos E, Awad K, Bianchi M. Neurología de Bolsillo. Wloters Kluwer. 2da. Ed. 2017.
20. Susan T. Herman, Classification of Epileptic Seizures, Continnum Lifelong Learning Neurol 2007; 13 (4): 13- 47.
21. Landino, L. D. & Moien, F. A Comprehensive Review of Temporal Lobe Epilepsy. (2014).
22. O'Muircheartaigh J, P. Richardson M. Epilepsy and the Frontal lobes. Cortex 2012; 48: 144- 155.
23. Christopher T. Skidmore, Adult Focal Epilepsies, Continnum (Minneap Minn) 2016; 22 (1): 94- 115.
24. Kwan P, Arzimanoglou A, T. Berg A, et al. Definition of Drug resistant Epilepsy: Consensus Proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission On Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51 (6): 1069- 1077.
25. Mauri Llerda JA, et al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de practica clínica en epilepsia. Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer, anciano. Neurología. 2015.

26. Granata T, et al. Management of the Patient with Medically Refractory Epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (12): 1791- 1802.
27. Dileep R. Nair. Management of Drug- Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22 (1): 157- 172.
28. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919- 26.
29. Sheng J, Liu S, Qin H, et al. Drug resistant Epilepsy and Surgery. *Current Neuropharmacology* 2018; 16: 17- 28.