



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

TEMA:

Caracterización de pacientes con epilepsia refractaria, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2021

AUTOR (ES):

Ortiz Cango Diana Gabriela

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR:

Dra. María del Rosario Vélez

Guayaquil, Ecuador

Enero del 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Ortiz Cango Diana Gabriela**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en pediatría**

TUTOR (A)

f. _____
Dra. Vélez María del Rosario

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Vinces Balanzategui Linna

Guayaquil, enero del 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Ortiz Cango Diana Gabriela**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **“Caracterización de pacientes con epilepsia refractaria, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2021”**; previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, enero del 2024

LA AUTORA

f. _____

Ortiz Cango Diana Gabriela



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Ortiz Cango Diana Gabriela**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Caracterización de pacientes con epilepsia refractaria, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2021**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, enero del 2024

LA AUTORA

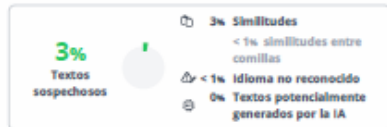
f. _____

Ortiz Cango Diana Gabriela

REPORTE COMPILATIO



TESIS EPILEPSIA REFRACTARIA EN NIÑOS. DIANA ORTIZ



| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Nombre del documento: TESIS EPILEPSIA REFRACTARIA EN NIÑOS. DIANA ORTIZ.docx ID del documento: e8b21d0b8697193753f42164f00f4c1d4f9e894 Tamaño del documento original: 3,9 MB | Depositante: Linna Betzabeth Vines Balanzategui Fecha de depósito: 28/11/2023 Tipo de carga: Interface fecha de fin de análisis: 28/11/2023 | Número de palabras: 25.790 Número de caracteres: 182.170 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

| Nº | Descripciones | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------------|
| 1 | Trabajo CARLOS MORALES.docx Trabajo CARLOS MORALES #2b87d4 El documento proviene de mi grupo 32 fuentes similares | 1% | | Palabras idénticas: 1% (333 palabras) |
| 2 | www.elsevier.es Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapé... https://www.elsevier.es/les-revista-neurologia-295-articulo-epilepsia-resistente-farmacos-concepto... 60 fuentes similares | 1% | | Palabras idénticas: 1% (364 palabras) |
| 3 | epilepsia.sen.es Tratamiento de la epilepsia con perampanel: desde la terapia a... http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/9-recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf 97 fuentes similares | 1% | | Palabras idénticas: 1% (300 palabras) |
| 4 | 132.248.9.195 Características demográficas, clínicas, terapéuticas y factores asoci... http://132.248.9.195/pds/2022/octubre/6831762/index.html 61 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (239 palabras) |
| 5 | www.revistachilenadeepilepsia.cl Cual Es La Diferencia Entre Epilepsia Y Convul... https://www.revistachilenadeepilepsia.cl/blog/epilepsia/cual-es-la-diferencia-entre-epilepsia-y-conv... 32 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (254 palabras) |

Fuentes con similitudes fortuitas

| Nº | Descripciones | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------|
| 1 | Documento de otro usuario #ead365 El documento proviene de otro grupo | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (40 palabras) |
| 2 | www.cureus.com Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limita... http://www.cureus.com/articles/26415-current-classification-of-seizures-and-epilepsies-scope-limit... 10 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (33 palabras) |
| 3 | repositorio.binass.sa.cr https://repositorio.binass.sa.cr/repositorio/bitstream/20.500.11764/636/1/epilepsia.pdf 10 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (40 palabras) |
| 4 | biblioteca virtual.dgb.umich.mx Eficacia al tratamiento farmacológico con lacosa... http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/html/Handle/DGB_UMICH/4257 10 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (40 palabras) |
| 5 | infotid.com Actualizan la clasificación de las epilepsias y los tipos de crisis. https://infotid.com/2017/03/la-clasificacion-las-epilepsias/ 10 fuentes similares | < 1% | | Palabras idénticas: < 1% (34 palabras) |

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

| | |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002 |
| 2 | http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462015000100013&lng-es&nrm=iso&fng-es |
| 3 | https://www.acnweb.org/acta/acta_2009_25_3_114.pdf |
| 4 | http://www.thelancet.com/article/S1473444209703047/fulltext |
| 5 | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795085/ |

AGRADECIMIENTO

Agradezco especialmente a Dios por brindarme la salud y la capacidad para llevar a cabo este trabajo previo a culminar mi especialidad que ha sido una de mis principales metas profesionales.

Agradezco a mis padres y hermanos por creer en mí y apoyarme de inicio a fin durante el curso de esta especialidad. Así mismo agradezco a mi esposo y mi hijo por comprenderme y tenerme paciencia durante todo este tiempo en el que tuvimos que sacrificar varios momentos en familia.

Agradezco también a mis mejores amigos y ahora compadres; Marcia, Anabel y Marcos que son y han sido incondicionales siempre. Me apoyaron muchísimo en mi último año de postgrado mientras cursaba con mi embarazo, me cuidaron y acompañaron en todo momento, por ello deben ser mencionados en este trabajo.

Muy agradecida con mis docentes y médicos tratantes quienes han sido un ejemplo de superación durante este proceso de estudios y especialmente a mi estimada tutora la Dra. María del Rosario Vélez, quien ha guiado la elaboración de este trabajo y ha aportado significativamente con su experiencia y conocimientos.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado principalmente a Dios, por estar siempre para mí, por escucharme, por ser mi fortaleza, mi guía, la luz de mi vida, por permitirme alcanzar muchas metas y cumplir muchos sueños.

A mis pacientes por ser mi inspiración y mi estímulo para superarme cada día, por ser el incentivo para realizar este estudio, por despertar en mí el interés por la neurología pediátrica.

También está dedicado a mi esposo David Alejandro González con quien he decidido compartir mi vida, mi compañero de aventuras, mi confidente y soporte, con quien tengo muchos planes y sueños y con quien celebraré este triunfo en mi vida.

Y finalmente se lo dedico a mi persona favorita, mi pequeño hijo José David González, el amor de mi vida, mi motor, mi impulso, el motivo de mi felicidad; por él doy lo mejor de mí.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
POSGRADO DE PEDIATRIA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

OPONENTE

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO 1 | 3 |
| EL PROBLEMA | 3 |
| 1.1 Identificación, valoración y planteamiento | 3 |
| 1.2 Formulación del problema | 4 |
| 1.3 Objetivos..... | 4 |
| 1.3.1 Objetivo general: | 4 |
| 1.3.2 Objetivos específicos: | 4 |
| CAPÍTULO 2 | 6 |
| MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| 2.1 Crisis epiléptica | 6 |
| 2.1.1 Clasificación actual de las crisis epilépticas..... | 6 |
| 2.2 Epilepsia..... | 10 |
| 2.2.1 Clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos | 11 |
| 2.2.2 Síndromes epilépticos..... | 13 |
| 2.2.3 Etiología..... | 21 |
| 2.2.4 Factores de riesgo de epilepsia | 23 |
| 2.2.5 Diagnóstico | 24 |
| 2.2.6 Tratamiento..... | 28 |
| 2.3 Epilepsia refractaria..... | 33 |
| 2.3.1 Prevalencia | 34 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3.2 Evolución de la respuesta al tratamiento | 35 |
| 2.3.3 Evaluación del tratamiento..... | 35 |
| 2.3.4 Actitud ante una epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos | 36 |
| 2.3.6 Tratamiento | 37 |
| CAPÍTULO 3 | 48 |
| METODOLOGÍA..... | 48 |
| 3.1 Diseño de la investigación..... | 48 |
| 3.2 Procedimiento de selección de muestra..... | 48 |
| 3.3 Técnica de recolección de datos | 49 |
| 3.4 Procesamiento de datos..... | 49 |
| 3.5 Operacionalización de variables..... | 50 |
| CAPÍTULO 4 | 53 |
| RESULTADOS..... | 53 |
| 4.1 Análisis de resultados..... | 53 |
| 4.2 Discusión..... | 75 |
| CONCLUSIONES..... | 84 |
| RECOMENDACIONES | 86 |
| ANEXOS | 102 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Fármacos antiepilépticos según el síndrome clínico | 31 |
| Tabla 2. Fármacos antiepilépticos disponibles en sistema de salud..... | 32 |
| Tabla 3. Combinaciones de FAE de acuerdo con el mecanismo de acción, efectos adversos y espectro de acción | 38 |
| Tabla 4. Procedimientos básicos para evaluar un paciente previo a cirugía de epilepsia..... | 43 |
| Tabla 5. Variables | 50 |
| Tabla 6. Distribución de pacientes con Epilepsia refractaria, según sexo y edad..... | 53 |
| Tabla 7. Antecedentes personales de los pacientes con Epilepsia refractaria. | 57 |
| Tabla 8. Patrones electroencefalográficos de los pacientes con epilepsia refractaria..... | 61 |
| Tabla 9. Alteraciones encontradas en estudio de neuroimagen de los pacientes con epilepsia refractaria..... | 63 |
| Tabla 10. Tipo de epilepsia y síndromes epilépticos..... | 65 |
| Tabla 11. Fracaso a fármacos antiepilépticos..... | 67 |
| Tabla 12. Relación entre alteraciones en neuroimagen y alteraciones electroencefalográficas con el desarrollo de epilepsia refractaria..... | 73 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Figura 1. Clasificación operacional extendida de los tipos de crisis, Liga Internacional de la epilepsia 2017. | 7 |
| Figura 2. Ejes de la clasificación de la epilepsia, ILAE 2017..... | 12 |
| Figura 3. Principales patrones de descargas epileptiformes..... | 25 |
| Figura 4. Algoritmo de manejo de los pacientes con epilepsia refractaria. | 36 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1. Edad de debut de los pacientes con epilepsia refractaria | 54 |
| Gráfico 2. Tipo de crisis de los pacientes con Epilepsia refractaria. | 55 |
| Gráfico 3. Crisis de inicio focal en pacientes con Epilepsia refractaria. | 55 |
| Gráfico 4. Crisis de inicio generalizado en pacientes con Epilepsia refractaria. | 56 |
| Gráfico 5. Frecuencia de crisis en los pacientes con epilepsia refractaria... | 57 |
| Gráfico 6. Comorbilidades neurológicas en pacientes con Epilepsia refractaria. | 59 |
| Gráfico 7. Antecedente familiar de epilepsia en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 59 |
| Gráfico 8. Localización de descargas epilépticas interictales de los pacientes con Epilepsia refractaria. | 61 |
| Gráfico 9. Pacientes con epilepsia refractaria según estudios de neuroimagen | 62 |
| Gráfico 10. Diagnóstico etiológico de los pacientes con epilepsia refractaria | 66 |
| Gráfico 11. Tipos de esquemas farmacológicos utilizados en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 68 |
| Gráfico 12. Tratamiento con monoterapia en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 68 |
| Gráfico 13. Tratamiento con combinación de dos fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 69 |
| Gráfico 14. Tratamiento con combinación de tres fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 70 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 15. Tratamiento con combinación de más de tres fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria..... | 71 |
| Gráfico 16. Otros tratamientos en los pacientes con epilepsia refractaria ... | 71 |
| Gráfico 17. Cirugía de epilepsia en pacientes con epilepsia refractaria..... | 72 |

RESUMEN

Antecedentes: La epilepsia es una patología neurológica frecuente en niños. Su tratamiento generalmente se realiza con fármacos antiepilépticos; sin embargo, existen casos de resistencia al tratamiento. **Objetivos:** El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes con epilepsia refractaria atendidos en la consulta externa del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde de enero 2015 a diciembre 2021. **Metodología:** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional. De 1099 pacientes con diagnóstico de epilepsia se determinó que 131 eran farmacoresistentes, de los cuales 106 conformaron la muestra de estudio. **Resultados:** Hubo predominio en el sexo masculino y debut entre 1-12 meses de edad. Las crisis epilépticas de inicio generalizado fueron las más frecuentes. Los antecedentes personales destacados fueron la encefalopatía hipóxico-isquémica y las infecciones del sistema nervioso. La mayoría de los patrones electroencefalográficos identificados fueron de compromiso generalizado. Las alteraciones en neuroimagen destacadas fueron las relacionadas a secuelas hipóxico-isquémicas como la atrofia cortico-subcortical y la encefalomalacia con gliosis. El tratamiento farmacológico más empleado fue la politerapia, sobre todo la biterapia. Los fármacos más utilizados fueron ácido valproico, levetiracetam y oxcarbazepina. Las combinaciones más frecuentes fueron ácido valproico más levetiracetam y levetiracetam más lamotrigina. Otros tratamientos fueron la cirugía, dieta cetogénica, neuroestimulación, corticoides e inmunoglobulinas. **Conclusiones:** La mayoría de estos pacientes debutaron antes del año. Las alteraciones electroencefalográficas generalizadas son las más relacionadas a epilepsia refractaria. Las lesiones en el parénquima cerebral, seculares o malformativas, son la principal causa de epilepsia refractaria a fármacos. El tratamiento farmacológico más empleado fue la biterapia.

Palabras Claves: epilepsia refractaria, crisis epilépticas, antiepilépticos, patrones electroencefalográficos, alteraciones de neuroimagen, encefalopatía.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a common neurological pathology in the pediatric population. Its treatment is generally carried out with antiepileptic drugs. However, there are cases of resistance to pharmacological treatment.

Objectives: The objective of this study was to characterize the pediatric patients with refractory epilepsy who have been treated in the outpatient clinic at Dr. Roberto Gilbert Elizalde Children's Hospital for the January 2015-December 2021. **Methodology:** Study retrospective, transversal, descriptive, observational. Out of 1099 patients diagnosed with of epilepsy, 131 patients with refractory epilepsy were determined. From them, 106 patients made up the study population of this study according to the established inclusion and exclusion criteria. **Results:** A predominance was found in the male sex and debut between 1-12 months. Epileptic seizures of generalized onset were the most frequent. The notable personal history was hypoxic-ischemic encephalopathy and nervous system infections. Most of the electroencephalographic patterns identified were of generalized involvement. The notable neuroimaging alterations were those related to hypoxic-ischemic sequelae such as cortico-subcortical atrophy and encephalomalacia with gliosis. The most commonly used pharmacological treatment was polytherapy, especially dual therapy. The most used drugs were valproic acid, levetiracetam and oxcarbazepine. The most common combinations were valproic acid plus levetiracetam and levetiracetam plus lamotrigine. Other therapeutic approaches were surgery, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, corticosteroids and immunoglobulins. **Conclusions:** The age of onset of epilepsy that progressed to refractory was less than 1 year. On the other hand, generalized electroencephalographic alterations are the most related to refractory epilepsy Lesions in the brain parenchyma, sequelae or malformations, are the main cause of drug-refractory epilepsy. The most used pharmacological treatment was dual therapy.

Keywords: refractory epilepsy, epileptic seizures, antiepileptic drugs, electroencephalographic patterns, neuroimaging alterations, encephalopathy.

INTRODUCCIÓN

“La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad” (1). Las crisis epilépticas representan una de las emergencias más frecuentes, con importantes implicaciones a nivel médico, social y psicológico que afectan la calidad de vida del paciente (2).

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en el mundo y afecta a 70 millones de personas, de estos el 80% viven en poblaciones de bajos recursos económicos (3)(4).

La mayor frecuencia de los pacientes con epilepsia está constituida por niños y el sexo masculino es el más afectado (5). En México, cada año se reportan de 400 a 800 casos nuevos por 100 000 niños (6); la prevalencia estimada es entre 349 a 680 por 100 000 habitantes en la población general (6), y entre 180 a 400 por 100 000 niños (7). Esta patología se encuentra entre las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población infantil en México (8).

En la actualidad están disponibles mundialmente 25 medicamentos para el control de las crisis epilépticas (9)(10). Cerca del 70% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia presentan buen control de crisis con el tratamiento farmacológico antiepiléptico (4); sin embargo, entre el 25-35% no tienen buena respuesta (11), situación conocida como epilepsia refractaria, epilepsia farmacorresistente, epilepsia resistente a medicamentos o epilepsia intratable; la misma que representa una condición crónica y costosa que requiere una aproximación clínica integral y multidisciplinaria (12).

Enfocados en este grupo de pacientes que no responden a medicamentos, desde 1981 se ha realizado varias propuestas y discusiones para establecer una definición operacional de la “epilepsia refractaria” o “epilepsia farmacorresistente”, sin embargo, hasta la actualidad este término continúa siendo motivo de controversia (13). En el último consenso de la Liga

Internacional contra la Epilepsia (ILAE) del 2017 se define a la epilepsia refractaria como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis” (14)(15).

Brodie y colaboradores reportan en la población escocesa cerca del 25% de farmacoresistencia y un 16% fluctúa entre periodos libres de crisis que duran más de un año y recaídas (16). En Ecuador no existen muchos estudios relacionados a este tema, pero en un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín se determinó que la prevalencia de epilepsia refractaria es del 11.9%(17).

La etiología de la epilepsia farmacoresistente es multifactorial y sus diversas presentaciones clínicas representan un reto diagnóstico al identificar el tipo de crisis epiléptica. De acuerdo con los estudios realizados hasta el momento son varios los factores que podrían estar relacionados a mala respuesta al tratamiento farmacológico; como la edad de inicio de la epilepsia, la etiología estructural, metabólica y genética (18)(19). Otros factores relacionados con refractariedad al tratamiento son las alteraciones electroencefalográficas y de neuroimagen, los antecedentes de crisis febriles, antecedentes familiares de epilepsia (20) y varios síndromes epilépticos (21).

La importancia de la identificación oportuna de este tipo de pacientes radica en la optimización del tratamiento farmacológico o el planteamiento temprano de una cirugía u otros tratamientos no farmacológicos. Con el panorama antes descrito, se plantea la realización de este trabajo de tesis con la finalidad de determinar las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas de pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria, que nos permita una mayor comprensión de esta enfermedad y por ende poder establecer el tratamiento más adecuado para el control de las crisis, lo que mejorará la calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO 1

EL PROBLEMA

1.1 Identificación, valoración y planteamiento

Alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia, lo que la convierte en una de las enfermedades neurológicas más comunes a nivel mundial, siendo más frecuentes en los niños y sexo masculino (5). En el Ecuador de acuerdo con datos publicados en la revista ecuatoriana de neurología la incidencia de epilepsia es de 120 a 172 por 100.000 habitantes, dato que supera dos a tres veces a los reportados en países desarrollados(22). La mortalidad es seis veces mayor que la población general (razón estandarizada de mortalidad -REM- de 6.3) y la mortalidad por muerte súbita (REM: 3.9) es mayor a la reportada en países desarrollados. La población más afectada son los adolescentes y los adultos en edad media de vida (22).

El 70% de los pacientes se controla con tratamiento farmacológico (23); sin embargo, alrededor del 30% no logran remisión de crisis. La probabilidad de recurrencia de crisis en pacientes con epilepsia es de 43% de promedio y la recurrencia estimada mediante análisis actuarial de Kaplan-Meier es de 30% a los 12 meses; 51% a los 24 meses y 79% a los 45 meses de seguimiento(22). Este mal control de crisis epilépticas con el tratamiento farmacológico adecuado se conoce como epilepsia refractaria o farmacorresistente, la misma que puede tener un impacto devastador en la calidad de vida del individuo y la familia, con repercusión en los altos costos de salud, aumento de comorbilidades y aumento de la tasa de mortalidad (24).

En nuestro medio la carencia de información acerca de este tipo de pacientes obliga a adoptar parámetros mundiales que pueden no estar reflejando nuestra realidad; por lo que realizar un estudio donde se describa y analice a pacientes con epilepsia farmacorresistente resulta de gran importancia.

1.2 Formulación del problema

Es importante identificar los factores de riesgo asociados a farmacoresistencia, para ello; el primer paso debe estar encaminado a caracterizar clínica, paraclínica y terapéuticamente a los pacientes con epilepsia refractaria para una mejor comprensión de la enfermedad; con ello, en la práctica médica además de poder establecer un tratamiento más acorde a cada paciente ya sea con fármacos antiepilépticos u otros tratamientos alternativos quirúrgicos y no quirúrgicos, también se podría tener un pronóstico más acertado en cada caso. Por tal razón, se ha realizado este estudio titulado: Caracterización de los niños con diagnóstico de epilepsia refractaria atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2021.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general:

Caracterizar clínica, paraclínica y terapéuticamente a los pacientes con epilepsia refractaria de entre 1 a 18 años de edad, atendidos en la consulta externa del servicio de neurología, del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, en el periodo enero 2015 a diciembre 2021

1.3.2 Objetivos específicos:

- Determinar los casos de epilepsia refractaria, según sexo y edad.
- Identificar las características clínicas de los pacientes con epilepsia refractaria como edad de debut, tipo de crisis epilépticas, frecuencia de crisis epilépticas, comorbilidades neurológicas y antecedentes patológicos personales y familiares.
- Determinar las alteraciones electroencefalográficas y de neuroimagen.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo con la etiología de la epilepsia, el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico.
- Identificar el tipo de tratamiento farmacológico y no farmacológico utilizado por estos pacientes.

- Determinar si las alteraciones en neuroimagen y las alteraciones electroencefalográficas están relacionadas con el desarrollo de epilepsia refractaria.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Crisis epiléptica

De acuerdo con la definición conceptual de la ILAE 2005, a las crisis epilépticas se las define como “la aparición transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro”(1)(25).

En la actualización de la ILAE del 2014, se plantea definiciones operativas que brindan pautas para el diagnóstico clínico, así tenemos:

- Crisis epiléptica no provocada: esta implica “la ausencia de un factor temporal o reversible que reduzca el umbral para presentar crisis epilépticas y provoque en ese momento, una crisis” (26).
- Crisis epiléptica sintomática aguda; sucede producto de estímulos agudos intra o extra cerebrales que pueden no recurrir si la causa subyacente se remueve o el fenómeno agudo ha finalizado. Estos pueden ser por causas infecciosas, tóxicas, traumáticas, metabólicas, estructurales o inflamatorias (26)(27).

2.1.1 Clasificación actual de las crisis epilépticas

La ILAE decidió modificar el sistema de clasificación de las crisis epilépticas de 1981 y actualizar la del 2010 (28). Esta actualización comprende tres apartados: crisis de inicio focal, crisis de inicio generalizado y crisis de inicio desconocido (Figura 1).

Para esta clasificación se debe determinar si las manifestaciones iniciales de las crisis son focales o generalizadas. En caso de que estas sean indetectables o no quede claro su inicio, entonces se denominarán crisis de inicio desconocido; y si la información es inadecuada o no pueden entrar en alguna de las categorías se las debe catalogar como no clasificadas (14).

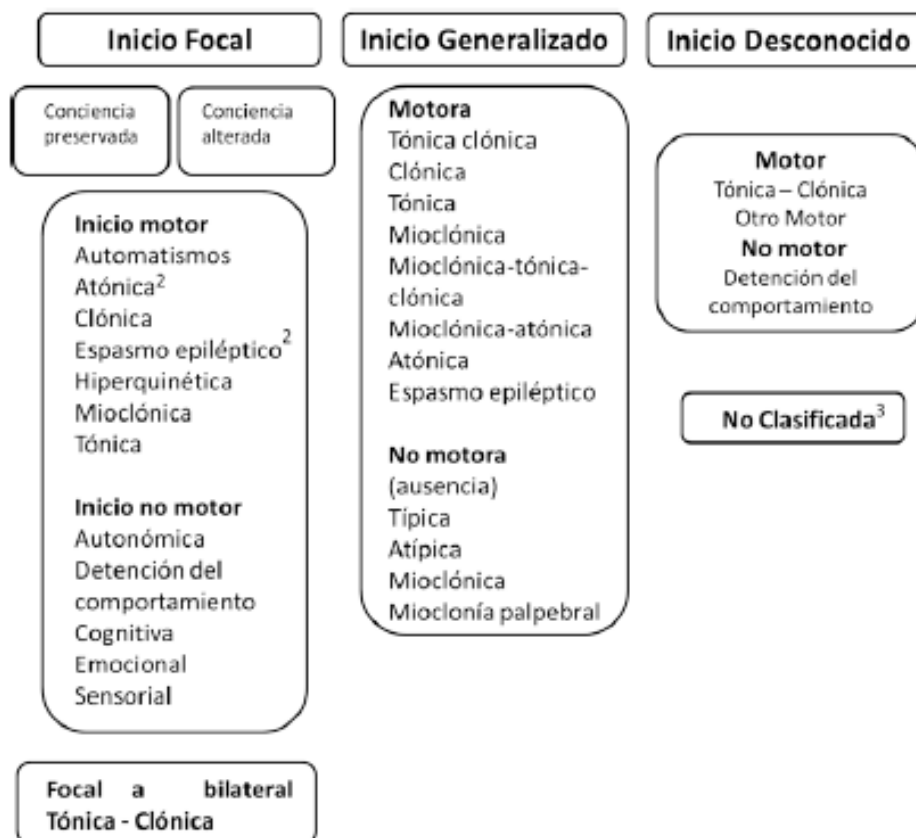


Figura 1. Clasificación operacional extendida de los tipos de crisis, Liga Internacional de la epilepsia 2017.

Tomado de Clasificación operacional de los tipos de crisis por la ILAE (14).

2.1.1.1 Crisis de inicio focal

Se trata de crisis epilépticas que comienzan en una región concreta del cerebro, en estructuras subcorticales limitadas a un hemisferio. El comienzo ictal es consistente entre una crisis y otra, con patrones preferenciales de propagación que pueden extenderse al resto de la corteza (29).

La crisis focal se clasifica según el compromiso de la conciencia y según inicien con síntomas motores o no motores. Se entiende por estado de conciencia “a la relación de uno mismo con el medio externo con capacidad de respuesta y memoria” (14). Se entiende por síntomas motores al “involucro de la musculatura, ya sea con incremento o disminución en la contracción muscular para producir un movimiento” (30).

En la actualización del 2017 se añade los denominados “Descriptores”, que básicamente se refieren a los síntomas y signos que se presentan durante la crisis (14)(31).

- Crisis clónica: sin componente tónico “es un movimiento simétrico o asimétrico, repetitivo, regular, que involucra los mismos grupos musculares” (30).
- Crisis mioclónica: “contracciones bruscas, repetitivas y breves que pueden ser generalizadas o confinadas a la cara y el tronco o una o más extremidades e incluso a grupos musculares o músculos individuales” (27).
- Automatismos: “Se asemejan a un movimiento voluntario como agresión, manuales, orofaciales de perseverancia, sexuales, desvestirse, vocalización, caminar o correr” (31).
- Sensoriales: “Relacionados con sensaciones, como síntomas auditivos, gustativos, olfatorios, somatosensoriales, vestibulares, visuales y dolor específicamente” (30).
- Emocionales: Se refieren a miedo, alegría, manifestaciones afectivas como la aparición de las emociones que ocurren sin emotividad subjetiva como la risa (crisis gelásticas) (27).
- Cognitivos: Comprenden afasia, apraxia, acalculia, disfasia, ilusiones, alucinaciones, deja vu (27).
- Autonómicas: Alteración de la función del sistema nervioso autónomo, que puede implicar palpitaciones, diaforesis, epigastralgia y alteración de la termorregulación (32).

El tipo de crisis “focal a bilateral tónica-clónica” se refiere a las crisis de “inicio parcial con generalización secundaria” como anteriormente se conocían, según la clasificación antigua de 1981. Se trata de crisis de inicio focal que

posteriormente se propagan, diferenciándolas así de una crisis generalizada(32)(25).

2.1.1.2 Crisis de inicio generalizado

En este tipo de crisis la descarga afecta a todo el cerebro en estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad del córtex provocando la pérdida del conocimiento (29). Se dividen en crisis con síntomas motores o no motores.

a. Con síntomas motores:

- Tónico clónico generalizada (TCG): suelen iniciar con pérdida súbita de la conciencia, seguido de una contracción brusca (tónico) con compromiso de la respiración expresado por cianosis y finalmente movimientos clónicos de duración variable (27).
- Mioclónica-tónico-clónica: estas crisis fueron adicionadas en esta última actualización del grupo de trabajo de la ILAE; y consisten en “una o varias sacudidas (mioclónicas) bilaterales de extremidades, seguidas de una crisis tónico-clónica” (25).
- La atónica: pérdida repentina del tono postural que involucra la musculatura de la cabeza, el tronco, la mandíbula o las extremidades (30).
- El espasmo epiléptico: estas son más sostenidas que un movimiento mioclónico, pero no tan sostenido como una crisis tónica, que ocurre frecuentemente en racimos o salvas (30).
- Tónicas: Contracción muscular violenta con fijación del tronco y las extremidades en una posición forzada, que puede estar acompañado de desviación de la mirada y la cabeza a un lado, con palidez o cianosis (27).

b. Con síntomas no motores:

- Las crisis de ausencias: es importante aclarar que estas no son sinónimo de fijación de la mirada, ya que también se puede encontrar este dato en una crisis de inicio focal. Se describen cuatro formas de presentación:
 - La ausencia típica “es de inicio repentino, interrumpiendo la actividad en curso, mirada fija, el paciente no responde cuando se le habla, con una duración de segundos a medio minuto y con recuperación muy rápida”(25).
 - La ausencia atípica “afectación progresiva de la conciencia, empiezan y terminan gradualmente” (27).
 - En la ausencia mioclónica existe mioclonías de hombros, miembros superiores y tronco más ausencia (25).
 - En la ausencia con mioclonía palpebral hay sacudida de párpados con retro desviación ocular y compromiso de la conciencia (27).

2.1.1.3 Crisis de inicio desconocido

Término agregado en la clasificación de la ILAE del 2017 para referirse a las crisis de inicio no observado, ya sea porque el paciente estaba dormido solo o los observadores estaban muy distraídos para percatarse de las características iniciales de la crisis (14)(25).

2.1.1.4 Crisis no clasificada

Se denomina no clasificada cuando es imposible clasificarla, ya sea porque la información es incompleta o por su naturaleza inusual; siempre y cuando el clínico esté seguro de que el evento es una crisis (32)(25).

2.2 Epilepsia

De acuerdo con la definición conceptual de la ILAE del año 2005 la epilepsia se define como “un trastorno cerebral que se caracteriza por una

predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad”(1).

En el 2014 la ILAE aceptó las recomendaciones de su grupo de trabajo quienes además de dejar de lado el término trastorno, propusieron que la epilepsia es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes (26):

- Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación > 24 horas.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

En el segundo punto, se habla de circunstancias que incrementan la probabilidad de presentar nuevas crisis, las cuales incluyen actividad epileptiforme en electroencefalograma (EEG) o una lesión potencialmente epileptogénica en estudio de neuroimagen (23).

“Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años” (26).

2.2.1 Clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos

A partir de abril de 2017 en la clasificación de la epilepsia de la ILAE se elimina el término de epilepsia benigna y se sustituye por los términos “autolimitado” o “respondedor a fármaco” y establece tres niveles (Figura 2) de diagnóstico(14).

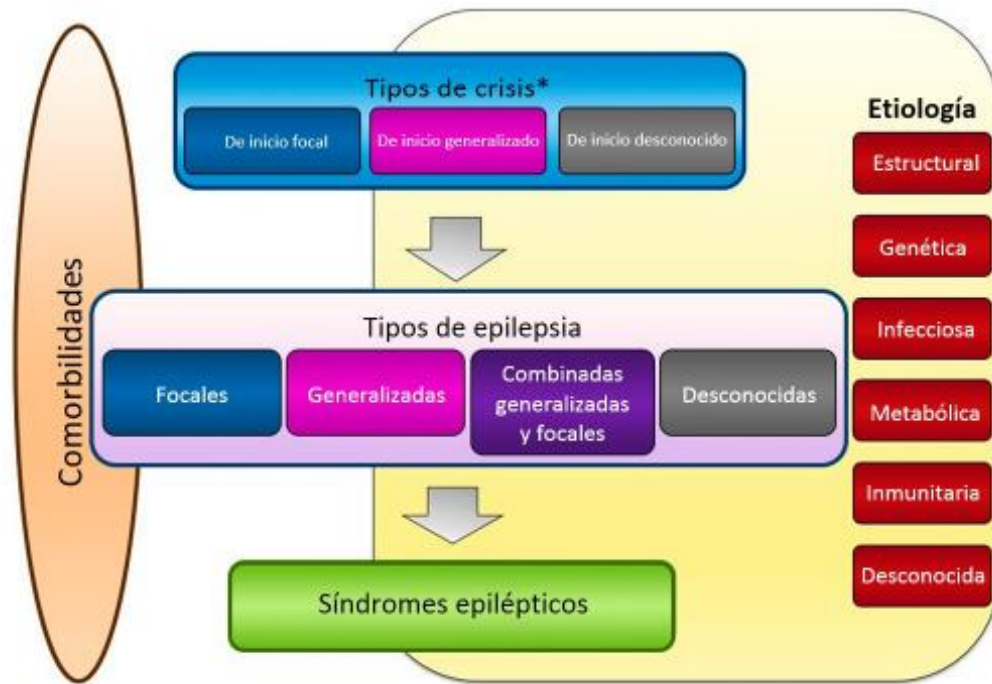


Figura 2. Ejes de la clasificación de la epilepsia, ILAE 2017.

Tomado de Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE (14).

- En el primer nivel se define el tipo de crisis, que incorpora los términos de inicio focal, inicio generalizado o inicio desconocido; y se agrega las comorbilidades y la etiología (25). En algunos casos se puede llegar solo hasta este nivel diagnóstico porque no se tiene acceso a los estudios complementarios necesarios, pero igual es válido.
- En el segundo nivel se define el tipo de epilepsia, que puede ser focal, generalizada, combinada (lo que ocurre con frecuencia en varios síndromes epilépticos como Dravet o Lennox-Gastaut) y desconocida. Para llegar a este punto es necesario el apoyo de un EEG y estudio de imagen cerebral. En este nivel también se puede establecer la etiología de la epilepsia (14).
- En el tercer nivel se establece el síndrome epiléptico, que hace referencia a un “conjunto de características que incorporan tipos de crisis, EEG y neuroimagen que suelen presentarse juntas” (14).

2.2.2 Síndromes epilépticos

Los síndromes epilépticos corresponden a un “conjunto de características que dependen de la edad del paciente tanto al inicio como cuando remite la epilepsia, de los desencadenantes de las crisis, el horario de presentación de las crisis, las comorbilidades distintivas; y los hallazgos específicos tanto en el EEG como en la neuroimagen” (14). De acuerdo con las actualizaciones de la ILAE se reconoce más de 20 síndromes epilépticos (30), de los cuales describiremos los principales.

Periodo neonatal

- Epilepsia familiar neonatal benigna: las crisis aparecen entre el segundo y quinto día de vida. “Son crisis breves, muy frecuentes (unas 30 al día) y, sobre todo, en la transición sueño-vigilia” (30). Genes implicados KCNQ2 y KCNQ3. Examen físico y pruebas complementarias normales. Se resuelve espontáneamente hacia el 6to mes de vida, por lo que no se suele tratar. Raramente evolucionan a una epilepsia farmacorresistente con problemas en el neurodesarrollo (33).
- Síndrome de Ohtahara o encefalopatía infantil precoz: inicia entre el séptimo y décimo día de vida. Las causas más frecuentes son estructurales (porencefalia, hemimegalencefalia y disgenesia), mutaciones en genes específicos KCNQ2, ARX, STXBP1, CDKL5, SCN2A y SCN3A y menos frecuente las metabolopatías (33). Se caracteriza por crisis tempranas, espasmos tónicos frecuentes y a veces crisis mioclónicas. Patrón brote supresión en el EEG (34).
- Encefalopatía mioclónica temprana: encefalopatía epiléptica neonatal relacionada a metabolopatías (33), cuyo debut es en periodo neonatal, con “crisis mioclónicas migratorias que afectan a diversas zonas del cuerpo. En el EEG se evidencia un patrón de brote supresión” (30).

Lactancia

- Epilepsia benigna familiar de la infancia: Debut a partir de los dos meses de vida, con crisis afebriles focales o focales a bilaterales. Desarrollo psicomotor normal. Se recomienda tratamiento con carbamazepina o ácido valproico. Historial de crisis en familiares durante la infancia (30).
- Síndrome de West: Se caracteriza por “la triada de espasmos infantiles, retraso psicomotor e hipsarritmia en el EEG interictal” (30). La etiología generalmente es estructural (75%) relacionada a secuelas por hipoxia perinatal, esclerosis tuberosa, lesiones por prematuridad o desconocida (15%). “Clínicamente se caracteriza por crisis tipo espasmos epilépticos que aparecen en el primer año de vida” (35). El patrón electroencefalográfico característico es la hipsarritmia típica (ondas lentas de alto voltaje y bilaterales y espigas multifocales). Evolución variable, la mayoría responde al tratamiento, pero en algunos casos evoluciona a refractaria. El tratamiento de elección es ACTH o Vigabatrina (35).
- Síndrome de Dravet: encefalopatía mioclónica severa que comienza en el primer año de la vida (entre los 3-6 meses) “con crisis clónicas, tónicas o TCG, habitualmente desencadenadas por fiebre a las que le sigue una epilepsia farmacorresistente” (30). Es de origen genético, con mutaciones del gen de la subunidad alfa1 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A) (36). Se diferencian tres fases clínicas: 1) Primera fase: comprende los dos primeros años de vida, caracterizada por crisis febriles prolongadas, que generalmente evoluciona a estatus; sin compromiso del neurodesarrollo. 2) Segunda fase: ocurre hasta los 8 años, se caracteriza por crisis afebriles mioclónicas, ausencias y crisis focales farmacorresistentes, con compromiso del desarrollo psicomotor y enlentecimiento y paroxismos epilépticos en el EEG. 3) Tercera fase: se caracteriza por crisis epilépticas poco frecuentes con retraso cognitivo y marcha atáxica (30). Los fármacos que han mostrado mayor eficacia son el ácido valproico, topiramato y stiripentol (36).

- Epilepsia mioclónica de la infancia: Es más frecuente en los varones y la edad de comienzo de las crisis es entre los 6 meses y los 2 años. “Clínicamente se caracteriza por crisis mioclónicas generalizadas de 1 a 3 segundos de duración que afectan al eje corporal y a los miembros con caída de la cabeza sobre el tronco y movimiento de elevación-abducción de miembros superiores y flexión de los inferiores con desequilibrio o caída sin pérdida de conciencia”(37). El desarrollo psicomotor es normal, aunque si no reciben un tratamiento precoz pueden tener dificultades escolares o trastornos de la personalidad. El medicamento de elección es el ácido valproico, aunque también se logra control de las crisis con clonazepam o etosuximida (37).
- Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias: encefalopatía epiléptica farmacorresistente de origen genético (mutación en el gen KCNT1), que debuta en los primeros meses de vida. Se asocia a retraso psicomotor y “se caracteriza por múltiples crisis focales de diversa semiología que migran de una región a otra de la corteza cerebral y se superponen unas con otras, siendo las crisis más habituales desviación de la mirada, hipertonia o movimientos clónicos de miembros” (30). El EEG se caracteriza por crisis focales cambiantes que en ocasiones migran de un foco a otro dentro de la misma crisis epiléptica (30).

Infancia

- Epilepsia de ausencia infantil: Es una epilepsia generalizada más frecuente en mujeres y en etapa escolar de 6 a 10 años. Se caracteriza por presentar ausencias típicas, tanto simples como complejas, múltiples a lo largo del día. En el EEG ictal presenta descargas de punta-onda regular, bilateral, simétrica y sincrónica a 3 Hz con actividad de fondo normal(38). No hay compromiso psicomotor, pero alrededor del 38% de estos pacientes presentarán problemas psicosociales y del comportamiento. Responden bien a valproico o etosuximida y lamotrigina(38).

- Epilepsia con ausencias mioclónicas: Debut alrededor de los 10 años. “Se caracteriza por crisis de ausencia asociadas a mioclonías bilaterales difusas que pueden provocar la caída del paciente” (30). El EEG se caracteriza por la presencia de punta onda generalizada de 2,5-4 Hz, con registro interictal normal. Respuesta parcial al tratamiento con valproico combinado o no con etosuximida u otros. Es frecuente la evolución a otras formas de epilepsia (30).
- Epilepsia benigna con puntas centro temporales o epilepsia rolándica: Es el síndrome epiléptico infantil más frecuente. El debut es entre 3 años a preadolescencia, pero la mayor parte de pacientes debutan a los 6-8 años(33). “Las crisis generalmente son breves y tienen lugar durante el sueño y se describen como manifestaciones sensitivo motoras de localización hemifacial y/o fonatorias en relación con la topografía de la descarga rolándica y que, en menor medida, se acompañan de crisis motoras hemicorporales y/o generalizadas” (39). El EEG suele presentar “punta-onda lenta interictal, centro-temporales, con actividad paroxística rápida durante el sueño”(33). El pronóstico es muy favorable con una tendencia a la remisión espontánea en el curso de unos años (39).
- Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante: Su origen es genético La edad de debut es en torno a los 10 años. “Se caracteriza por crisis generalmente nocturnas, motoras, breves, de escasos segundos, que pueden ser de difícil diagnóstico, con manifestaciones de terror, miedo o vivencia desagradable al despertar. Suelen producir alteración cognitiva leve o patología psiquiátrica” (33).
- Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño: es un síndrome epiléptico poco habitual, que se presenta entre los 2-8 años. Las crisis características de este síndrome son focales o generalizadas, con afectación cognitiva (lenguaje, comportamiento, aprendizaje, atención, habilidades motoras e inteligencia global). “El EEG se caracteriza por complejos de punta-onda bilaterales (a veces unilaterales) principalmente a 1,5-2,5 Hz durante las fases del sueño no REM” (40). Los tratamientos indicados incluyen fármacos antiepilépticos, corticoides,

inmunoglobulinas, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago e intervenciones quirúrgicas, aunque de acuerdo con las últimas revisiones el tratamiento con corticoides y las resecciones quirúrgicas son más efectivos que los fármacos antiepilépticos (40).

- Síndrome de Landau Kleffner: Se trata de una encefalopatía epiléptica que se presenta entre los 3-6 años, con regresión del desarrollo, que afecta especialmente al área del lenguaje verbal con agnosia auditiva (el paciente no comprende el significado de los sonidos y parece estar sordo) y problemática conductual comórbida. Presentan varios tipos de crisis en particular, focales motoras y generalizadas. Las anomalías en el EEG se localizan en regiones temporo parietales caracterizadas por actividad paroxística continua en sueño no REM con estatus eléctrico (33). El tratamiento indicado es con ACTH o corticoides y anticonvulsivantes como valproico, etosuximida o levetiracetam (30).
- Epilepsia generalizada con crisis febriles plus: El fenotipo más común incluye crisis febriles y crisis febriles plus, en el cual las crisis febriles TCG persisten más allá de los 6 años. Las crisis febriles plus pueden asociarse a otros tipos de crisis como ausencias, mioclónicas, atónicas o a un síndrome más grave de epilepsia generalizada, la epilepsia mioclónico-atónica. El EEG no presenta alteraciones, aunque en algunos casos se puede observar actividad epileptiforme generalizada en el periodo activo de la epilepsia. En cuanto al tratamiento algunos pacientes responden bien a la monoterapia, mientras que otros pueden evolucionar a una epilepsia refractaria. Puede existir compromiso cognitivo (41).
- Síndrome de Lennox Gastaut (SLG): se inicia antes de los 5 años y la etiología es diversa, pero generalmente es estructural. En el 30% de los casos hay antecedente familiar de epilepsia y en el 40 a 50%, el antecedente de síndrome de West. Se caracteriza por crisis de diferentes tipos: tónicas, ausencias atípicas, atónicas, TCG o mioclonías (42). “Patrón EEG interictal típico, consiste en complejos punta-onda lenta interictales y la presencia en algunos casos de ritmos de alta frecuencia (>10 Hz) durante el sueño no REM” (43). Estos pacientes evolucionan a una

epilepsia de alta refractividad al tratamiento farmacológico y hay detenimiento y/o regresión cognitiva (encefalopatía epiléptica moderada a severa y persistente en la adultez) (43). De acuerdo con una revisión Cochrane se ha determinado que la lamotrigina, topiramato y felbamato reducen significativamente la frecuencia de todos los tipos de crisis respecto a placebo (32% vs 9%) (43).

Síndromes de edad de inicio variable

a. Síndromes epilépticos generalizados

- Epilepsia de ausencia juvenil: inicia entre 5 - 20 años. “Se caracteriza por la presentación de ausencias típicas, asociadas a crisis tónico-clónicas en el 80% de los casos y mioclónicas en el 20% de los casos” (30). El EEG ictal se caracteriza por la presencia de “punta-onda lenta generalizada a más de 3 Hz” (30). Tienen buena respuesta al tratamiento con valproico, etosuximida o lamotrigina (30).
- Epilepsia mioclónica juvenil: Se presenta entre 2-50 años. “Se caracteriza por presentar crisis mioclónicas sin alteración de la conciencia a los pocos minutos de despertar” (44). Con privación del sueño, alcohol o menstruación se pueden desencadenar crisis TCG o en algunos casos ausencias (33). El patrón electroencefalográfico inicialmente “se caracteriza por presentar punta/polipunta-onda generalizadas, luego hay deterioro caracterizado por enlentecimiento progresivo del ritmo de fondo y/o aumento de la anomalía epileptiforme” (44). Responden moderadamente al tratamiento con valproico, pero si se suspende el tratamiento las crisis recurren frecuentemente (33).

b. Síndromes epilépticos focales

Con presunta herencia compleja

- Epilepsia occipital idiopática de la infancia Tipo I (tipo Gastaut): epilepsia de la infancia de inicio tardío, se presenta en torno a los 8 años. “Las

crisis se inician en vigilia con síntomas visuales, alucinaciones elementales (círculos de colores, fosfenos), visión borrosa, amaurosis transitoria, ilusiones y alucinaciones complejas, sin afectación de conciencia” (45). Se sigue de afectación motora focal de tipo crisis hemiclónica, o a veces crisis parciales complejas o crisis TCG; y más raramente automatismos y queda una cefalea residual migrañosa. El EEG interictal se encuentra alterado con complejos punta-onda en regiones occipitales o temporales posteriores activados con el cierre ocular. El tratamiento recomendado es la carbamazepina o clobazam(33).

- Epilepsia occipital idiopática de la infancia Tipo II (tipo Panayiotopoulos): Inicia a una edad más temprana que la de tipo I, alrededor de los 5 años. “La crisis se inicia casi siempre durante el sueño, con una desviación tónica (a veces clónica) oculocefálica y síntomas autonómicos, sobre todo vómitos y frecuentemente hay compromiso de la conciencia” (45). Puede haber generalización secundaria con crisis TCG o crisis clónicas unilaterales(45). El EEG muestra actividad basal normal y una actividad focal o bilateral paroxística de puntas ondas occipitales, que se reducen o bloquean con la apertura ocular y la fijación de la mirada (45). Puede resolverse espontáneamente, por lo que no suele recomendarse tratamiento salvo en los casos con crisis frecuente. Los fármacos indicados son carbamazepina, valproico, oxcarbazepina o levetiracetam(33).

Con etiologías genéticas, estructurales o genético/estructurales

- Epilepsia con componente hipermotor (hipercinético) relacionada con el sueño: Debut en la segunda década de la vida, crisis durante el sueño, motoras, cortas, hiperkinéticas o asimétricas tónicas/distónicas. EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; se puede observar anormalidad epileptiforme focal (usualmente frontal). Neuroimagen normal o displasia cortical focal o anormalidad estructural adquirida (44).

- Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar: Debut en la adultez o adolescencia. Crisis focales con preservación de la conciencia con características intensas de déjà vu y características asociadas como percepción de ensoñación, temor o pánico o de movimientos lentos, ilusiones visuales o auditivas y manifestaciones autonómicas. EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal o puede mostrar un enlentecimiento leve temporal. Neuroimagen normal, rara vez atrofia hipocampal o hiperintensidad T2 (44).
 - Epilepsia focal familiar con focos variables: Inicia en la primera o segunda década de la vida, crisis focales cuya semiología depende del área cortical involucrada. EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; se puede observar anormalidad epileptiforme focal. Imagen cerebral normal o displasia cortical focal (44).
 - Epilepsia autosómica dominante con características auditivas: Debut en la segunda o tercera década de la vida. Crisis sensoriales (auditivas), crisis cognitivas con afasia receptiva. EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; ocasionalmente se observa anormalidad epileptiforme a nivel temporal. Neuroimagen normal, sin embargo, rara vez puede haber displasia cortical focal temporal posterior (44).
- c. Síndromes epilépticos con encefalopatías del desarrollo y/o epiléptica, o con deterioro neurológico progresivo:
- Epilepsias mioclónicas progresivas: es raro y es causado por un grupo heterogéneo de etiologías genéticas subyacentes. Se reconoce en presencia de mioclonías, deterioro motor y cognitivo progresivo, signos sensoriales y cerebelosos, enlentecimiento del ritmo de fondo en el EEG(46) y que aparece en un individuo con desarrollo psicomotor normal (44).
 - Síndrome de Rasmussen: se presenta en niños entre 1-10 años, adolescentes y adultos jóvenes. La atrofia hemisférica progresiva se observa en las neuroimágenes. La causa de la atrofia es desconocida,

y no se ha identificado ningún anticuerpo causal. Los pacientes tienen crisis focales generalmente motoras, que progresan con el tiempo en frecuencia y gravedad. En el electroencefalograma el ritmo de fondo puede ser normal en la presentación inicial, pero generalmente muestra enlentecimiento de los ritmos normales y pérdida de la arquitectura del sueño en el lado afectado. Evoluciona a farmacorresistencia y deterioro neurológico progresivo con hemiparesia, hemianopsia homónima, deterioro cognitivo. La cirugía de desconexión hemisférica o la hemisferectomía son los únicos tratamientos definitivos conocidos para las crisis (44).

d. Síndromes epilépticos con etiología específica

- Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocámpal: Debut en la adolescencia o adultez. Examen físico y neurodesarrollo normal. Las crisis son focales con o sin alteración de la conciencia. Las crisis con conciencia preservada son de tipo autonómicas, cognitivas, emocionales o sensoriales. El ritmo de fondo del EEG es normal o puede mostrar lentitud focal sobre la región temporal, ritmo theta, puntas o de onda aguda, onda lenta superpuestas. La neuroimagen se caracteriza por una disminución del volumen del hipocampo, con aumento de la intensidad de la señal del hipocampo. Evoluciona con gran frecuencia a epilepsia refractaria, con buena respuesta a cirugía de epilepsia (44).

2.2.3 Etiología

Al tratar a un paciente con epilepsia es importante que desde la primera crisis, el médico se fije como meta el establecer el diagnóstico etiológico, lo que va a permitir que se plantee el tratamiento más adecuado para el control de las crisis. Los grupos de etiología son estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida (14).

2.2.3.1 Etiología estructural

Por etiología estructural se hace referencia a las lesiones visibles en la neuroimagen, las mismas que pueden ser la causa probable de las crisis del paciente. Las etiologías estructurales pueden ser adquiridas, como secuelas de la encefalopatía hipóxica-isquémica, traumatismo, infecciones del sistema nervioso, accidente cerebrovascular, o genéticas como malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical (47). Cuando una etiología estructural tiene una base genética bien definida se pueden utilizar ambos términos, etiología estructural y genética, por ejemplo el complejo de esclerosis tuberosa, causado por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 que codifican la hamartina y la tuberina, respectivamente (14).

2.2.3.2 Etiología genética

El origen de las crisis resulta ser una mutación genética conocida o presunta. Existen diversas epilepsias relacionadas con una etiología genética y en la mayoría de los casos aún se desconocen los genes implicados (48). En los trastornos autosómicos dominantes guarda relevancia los antecedentes familiares (48).

Se puede sospechar en una epilepsia de origen genético desde que se interroga al paciente y se determina las características clínicas de esta, en un mismo grupo etáreo que tenga el mismo síndrome, como por ejemplo la epilepsia ausencia infantil o epilepsia mioclónica juvenil (44).

En la actualidad los estudios genéticos han sido un gran aporte, ya que han permitido identificar la mutación en un gran número de genes responsables de la epilepsia (49).

2.2.3.3 Etiología infecciosa

Hace referencia a crisis secundarias al resultado directo de una infección conocida (50), como ocurre en la neurocisticercosis, tuberculosis, VIH, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas por el virus del zika y el citomegalovirus(14). También existen epilepsias que se presentan como resultado postinfeccioso, como

sucede en los pacientes con encefalitis viral que provoca crisis después de la infección aguda (14).

2.2.3.4 Etiología metabólica

La epilepsia de origen metabólico hace referencia a las crisis como resultado directo de un trastorno metabólico. Entre las causas metabólicas se encuentran la porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. Es probable que la mayoría de las epilepsias metabólicas tengan una base genética, pero algunas pueden ser adquiridas, como la deficiencia cerebral de folato. Es importante indentificar estas causas para aplicar el tratamiento específico y poder así prevenir el deterioro intelectual (14).

2.2.3.5 Etiología inmunitaria

La epilepsia de origen inmunitario se refiere a las crisis convulsivas como resultado directo de un trastorno inmunitario (50). Dentro de estas se encuentra la encefalitis autoinmune que al producir edema cerebral mediado por anticuerpos desendena crisis epilépticas (14). Entre los ejemplos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1 (51). Identificar estas causas es importante para instaurar tratamiento de inmunoterapia.

2.2.3.6 Etiología desconocida

En este grupo se incluyen las epilepsias cuya causa aún es desconocida, cuando no es posible establecer un diagnóstico etiológico específico aparte de la semiología electroclínica básica, lo cual está relacionado con el grado de evaluación disponible para el paciente (14).

2.2.4 Factores de riesgo de epilepsia

Existen pocos estudios a nivel mundial acerca de este tema y además hay que tener en cuenta que la situación no sería la misma en países desarrollados versus países en vías de desarrollo. En general se detalla como

factores de riesgo a los antecedentes prenatales, natales, genéticos, infecciones del sistema nervioso y traumatismos craneoencefálicos (52)(53).

- Edad menor de un año
- Epilepsia sintomática
- Retraso mental o global del desarrollo
- Neuroimagen patológica
- Frecuencia alta de crisis
- Epilepsia focal
- Alteraciones psiquiátricas
- Presencia de epilepsia en padres, abuelos, tíos, hermanos y primos.
- Parto no asistido por profesional de la salud
- asfixia perinatal
- Infecciones del sistema nervioso: encefalitis, meningitis
- Traumatismos craneoencefálicos

2.2.5 Diagnóstico

2.2.5.1 Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) “es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC) mediante la cual se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real” (54). Es una exploración indolora, no invasiva, de bajo coste, que puede realizarse colocando electrodos de superficie adheridos al cuero cabelludo por un gel conductor (54). “El EEG tiene las siguientes finalidades:

- Apoyar el diagnóstico de epilepsia en pacientes con clínica sugestiva.
- Determinar el tipo de crisis y el síndrome epiléptico específico.
- Identificar posibles precipitantes de las crisis epilépticas” (55).

Los trazados electroencefalográficos anormales pueden clasificarse según la **localización** (56):

- a) Focal: Alteraciones electroencefalográficas localizadas en una o dos áreas corticales, ya sea en un hemisferio o en ambos.

- b) Multifocal: Alteraciones electroencefalográficas localizadas en más de dos áreas corticales, ya sea en uno o ambos hemisferios.
- c) Hemisféricas: Las descargas epilépticas se localizan solo en un hemisferio.
- d) Generalizado: Alteraciones electroencefalográficas localizadas en todas las áreas corticales.
- e) Focal que se generaliza: Alteraciones electroencefalográficas focales que se propagan a todas las áreas corticales.
- f) Multifocal que se generaliza: Alteraciones electroencefalográficas multifocales que se propagan a todas las áreas corticales.
- g) Hemisférica que se generaliza: Alteraciones electroencefalográficas localizadas en un hemisferio que se propagan al hemisferio contralateral.

Existe también una serie de **patrones** EEG característicos de algunos tipos de epilepsia focales y generalizadas como se describe en la figura 3 y anexo 1. Las Descargas epilépticas intercríticas (DEI) más comunes son las puntas, ondas agudas y los complejos punta-onda. Los registros realizados en el transcurso de las primeras 24 horas después de una crisis aumentan la probabilidad de detectar DEI y el consumo de fármacos antiepilépticos (FAE) disminuye la probabilidad de detectar una DEI (11).

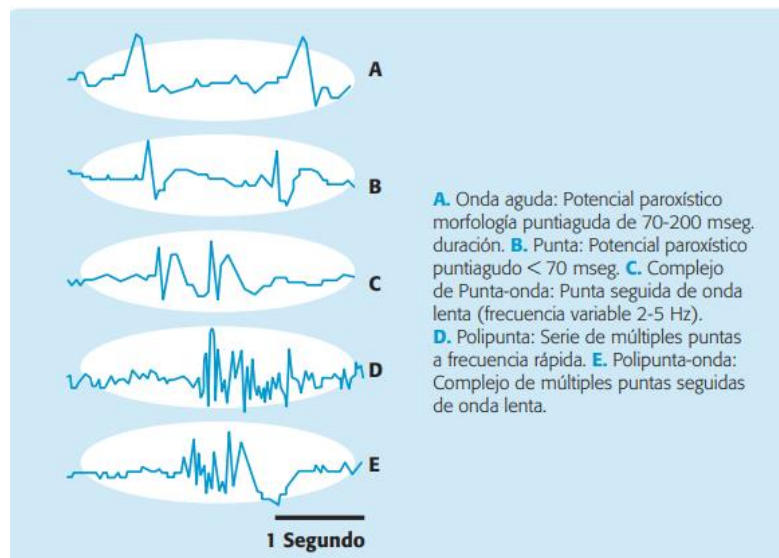


Figura 3. Principales patrones de descargas epileptiformes.

Tomado de Recomendaciones Diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 (11).

2.2.5.2 Monitoreo Video Electroencefalograma (MV-EEG)

Está indicado en pacientes con dificultades diagnósticas, después de una evaluación clínica y EEG estándar no concluyente. “Es útil para establecer el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y no epilépticas, identificar crisis sutiles, evaluar la gravedad de los episodios, localizar una zona epileptogénica (ZE) antes de la cirugía, sumando un factor de mejor pronóstico cuando el foco EEG coincide con la localización de la lesión en resonancia magnética (RM) cerebral” (57).

2.2.5.3 Neuroimagen

Estos estudios proporcionan información de las posibles lesiones cerebrales tanto estructurales como funcionales (metabolismo, alteración del flujo cerebral, etc.) relacionadas con el foco epileptogénico y que podrían ser el origen subyacente de las crisis epilépticas (55).

a. Neuroimagen estructural

El porcentaje de alteraciones que se encuentran cuando se realiza una RM cerebral adecuada para el estudio de epilepsia aumenta significativamente del 49% al 71%, y cuando este estudio es interpretado por un experto en epilepsia este porcentaje aumenta hasta un 85% de los estudios previamente considerados normales (55).

La ILAE ha establecido recomendaciones para realizar una RM cerebral, de las cuales se incluye (11):

- En pacientes con crisis focales por clínica o EEG.
- En pacientes con crisis epilépticas generalizadas (sin diagnóstico de epilepsia generalizada o idiopática) o inclasificable.
- Cuando existen alteraciones focales en la exploración neurológica o neuropsicológica.
- Cuando hay cambios en el patrón de las crisis epilépticas.

- Epilepsias previamente controladas en las que aparecen crisis incontrolables.
- Epilepsia refractaria.

Recomendaciones para realizar una tomografía computarizada cerebral(11)(55):

- Primera crisis epiléptica
- Sospecha de lesión intracraneal que requiere diagnóstico urgente.
- Epilépticos crónicos en los que se debe descartar lesiones agudas o calcificaciones.
- En pacientes portadores de diferentes tipos de dispositivos intracraneales sean estos marcapasos, neuroestimuladores eléctricos, válvulas de drenaje, aparatos de ventilación y catéteres con material ferromagnético.

b. Neuroimagen funcional

Los estudios de resonancia magnética funcional están indicados en los casos en los que es necesario realizar cirugía de la epilepsia (58), con la finalidad de determinar las zonas corticales involucradas o riesgo de secuelas postquirúrgicas (58).

En los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, los estudios de resonancia magnética funcional son determinantes para la viabilidad de la resección quirúrgica en un 70 % de los pacientes (11).

- Tomografía por emisión de positrones (PET)

“La PET con desoxiglucosa marcada con flúor 18 (18F-FDG) permite demostrar un hipo captado por una disfunción cerebral en la región epileptógena” (59). Su sensibilidad diagnóstica en la epilepsia del lóbulo temporal es del 86% y del 67% en la extratemporal (59). Como la PET no requiere de ingreso hospitalario, MVEEG, ni retirada de la medicación es la exploración de imagen funcional más aconsejable en la epilepsia del lóbulo temporal (11).

Las indicaciones de esta son: Epilepsia no lesional (RM normal), epilepsia multifocal en el EEG, donde la PET puede guiar los electrodos intracraneales o desestimar la intervención quirúrgica y candidatos a hemisferectomía por lesiones cerebrales extensas, para asegurar la integridad del hemisferio contralateral (11).

2.2.5.4 Estudio genético

En la actualidad el desarrollo de nuevas técnicas de genética molecular ha permitido el creciente conocimiento de varios genes implicados en la etiología de diversas epilepsias y síndromes epilépticos. Las ventajas de un estudio genético en epilepsia incluyen la confirmación diagnóstica, la posibilidad de establecer un pronóstico y consejo genético y en algunos casos concretos, contribuir al manejo terapéutico (11).

El estudio genético resulta útil en el abordaje diagnóstico de epilepsias graves como las epilepsias mioclónicas progresivas y las encefalopatías epilépticas (fundamentalmente en las de inicio en los primeros 2 años de vida) o síndromes epilépticos refractarios de la infancia asociados o no a malformaciones del desarrollo cortical (60).

2.2.6 Tratamiento

2.2.6.1 Farmacológico

- Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos

El efecto de los fármacos antiepilépticos (FAE) en la supresión de las crisis epilépticas está relacionado con la disminución de la excitabilidad neuronal y la hipersincronía de los circuitos cerebrales (11).

La acción principal de los FAE se puede simplificar en cuatro grupos (61) (Anexo 2 y 3).

- Grupo 1. Reducen las descargas neuronales repetitivas, estabilizan la membrana neuronal y disminuyen la actividad epiléptica y la

progresión de las crisis al bloquear los canales de sodio. Actúa también sobre los canales de calcio con lo que se controla el inicio y la propagación de las crisis; y actúa sobre los canales de potasio facilitando el restablecimiento del potencial de reposo.

- Grupo 2. Reduce la excitabilidad neuronal al aumentar la concentración de GABA y modular sus receptores.
- Grupo 3. Actúan sobre los receptores ionotrópicos de glutamato, incluyendo los receptores AMPA, kainato, NMDA y glicina; haciendo que reduzcan su actividad.
- Grupo 4. Modulan el proceso de la liberación sináptica de neurotransmisores. Levetiracetam y Brivaracetam se fijan a la proteína SV2A, localizada en las vesículas presinápticas facilitando la liberación de neurotransmisores inhibitorios.

- **Inicio del Tratamiento**

Se recomienda iniciar el tratamiento después de una segunda crisis no provocada, ya que el riesgo de recurrencia se incrementa posteriormente; sin embargo, se debe individualizar cada caso de acuerdo con la edad, el tipo de epilepsia y los antecedentes del paciente. Cuando el riesgo de recurrencia es mayor ya sea por anormalidades de la corteza cerebral o anomalías severas en el EEG o en las encefalopatías epilépticas y síndromes de mal pronóstico, debe plantearse el tratamiento desde la primera crisis (30).

- **Elección del tratamiento**

Para elegir adecuadamente un tratamiento antiepiléptico se debe poner en balanza el beneficio en el control de las crisis de epilepsia versus sus efectos adversos y tolerabilidad (62). La monoterapia es el **Gold standard**, por las siguientes razones (11):

- Mejor cumplimiento

- Menos efectos adversos (anexo 4 y 5)
- Menor costo que la politerapia
- Se evitan las interacciones farmacológicas
- Se simplifica la farmacocinética.

El fármaco antiepiléptico (FAE) ideal en la edad pediátrica es aquel capaz de eliminar las crisis sin producir efectos adversos importantes (61)(10). Las características ideales de un medicamento incluyen (63)(64):

- Presentación para administración oral y parenteral
- Disponibilidad en formulación pediátrica (suspensión oral) con posibilidad de dosificar en mg/kg/día
- Absorción completa y no modificación por alimentos o interacción con otros medicamentos.
- Vida media prolongada
- Que no produzca tolerancia ni adicción
- No efectos adversos graves
- No deterioro cognitivo ni conductual
- Que no empeore ningún tipo de crisis
- Amplio espectro terapéutico y adecuado balance entre eficacia y tolerabilidad.

Recomendaciones al iniciar un tratamiento (30):

- Iniciar a dosis bajas e ir ascendiendo progresivamente de acuerdo con la tolerancia del paciente hasta el control de las crisis o hasta la dosis máxima recomendada.
- Si se requiere sustituir un fármaco por otro, debe disminuirse escalonadamente la dosis del primer fármaco hasta suspenderlo, iniciando y aumentando progresivamente la dosis del segundo.
- Un primer tratamiento en monoterapia que no es eficaz predice mala respuesta. La falla de un segundo fármaco disminuye la probabilidad de remisión en un 10% y tras el fracaso de un tercer fármaco en monoterapia se debe indicar politerapia.

- La politerapia suele considerarse en síndromes epilépticos específicos y con mal pronóstico. Si la politerapia no logra controlar las crisis, se recomienda volver a la monoterapia que resulto más efectiva.

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos según el síndrome clínico

| Epilepsia | Tratamiento 1er nivel | Tratamiento 2do nivel | Otros tratamientos | FAE contraindicados |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Epilepsia con crisis generalizadas Tónico Clónicas | VAP, LMT, LVT | TPM, CBZ, OXC | ZNS, FNB, PRM, CLB, CNZ, DFH | |
| Epilepsia con crisis focales | OXC, LVT, VAP, CBZ | LCM, LMT, ZNS, TPM | ESL, CLB, VGB, DFH | |
| Epilepsia benigna con paroxismos occipitales | CBZ, LMT, OXC, VAP | LVT, TPM | | |
| Epilepsia con puntas centro temporales | CBZ, VAP | GBP, LVT, OXC, STM | | |
| Epilepsia mioclónica juvenil | TPM, VAP, LMT, CNZ | | | CBZ, GBP, OXC, DFH, TGB, VGB, LMT |
| Epilepsia infantil benigna | CBZ, VAP, DFH | | | |
| Síndrome de Dravet | VAP, CLB, TPM, STP | LVT, ZNS, ESM, AZM | CNZ, FBM, CORTICOIDES, BROMUROS, CANNABINOIDES | LMT, CBZ, OXC, VGB, GBP, TGB, PRG |
| Ausencias infantiles | VAP, ESM | LMT | ZNS, TPM, LVT, CLB, CNZ, AZM, PRM | CBZ, OXC, ESL, DFH, FNB, VGB, TGB, GBP, LCM |

| | | | | |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Síndrome de Doose | VAP, ESM, LMT, CLB, CNZ | LMT | ZNS, TPM, ENCEFALOP ATIAS LVT, CLB, CNZ, AZM, PRM, STM | CBZ, OXC, ESL, DFH, FNB, VGB, TGB, GBP, LCM |
| Encefalopatía epiléptica precoz | PIRIDOXINA, FOSFATO, B6, BIOTINA+FO LINICO, FNB, CNZ | ZNS, VGB, VAP, TPM, ACTH/CORTI COIDES | LVT, CLB, NTZ, LMT | |
| Síndrome de West | ACTH/CORT ICOIDES, VGB, ZNS | TPM, VAP | LVT, LMT, RFMCNZ, CLB, TGB | |
| Síndrome Lennox Gaustaud | VAP, RFM, CLB, CNZ, TPM, LMT | | ZNS, ESM, FBM, FNB, LVT, VGB, ACTH | |
| Síndrome POCS (punta onda continua durante el sueño) | VAP, LVT, CLB, CNZ, ESM | ACTH/CORTI COIDES, STM, IG | LMT, ZNS, TPM, AZM | DFH, FNB, CBZM OXC, ESL, LCM, VGB, TGB, GBP |

AZM: acetazolamida, CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, CNZ: clonazepam, DFH: difenilhidantoína, ESM: etosuximida, ESL: eslicarbamacepina, FBM: felgamato, FNB: fenobarbital, GBP: gabapentina, IG: inmunoglobulinas, LVT: levetiracetam, LMT: lamotrigina, LCM: lacosamida, NTZ: nitrazepam, OXC: oxcarbazepina, PRM; primidona, PRG: perampanel, TGB: tiagabina, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VAP: ácido valproico, RFM: rifampicina, STM: sultiame, STP: stiripentol, ZNS: zonisamida.

Tomado de Epilepsia en la adolescencia y la infancia (30).

En nuestro sistema de Salud el gran inconveniente radica en la disponibilidad de los antiepilépticos. Se presenta los antiepilépticos disponible en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ecuador, actualizado hasta el 2022.

Tabla 2. Fármacos antiepilépticos disponibles en sistema de salud

| Fármacos antiepilépticos del cuadro nacional de medicamentos básicos | |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barbitúricos y derivados | Fenobarbital: Líquido oral 4 mg/ml, Líquido parenteral 60 mg/ml, Sólido oral 100 mg |
| Derivados de hidantoína | Fenitoína: Líquido oral 125 mg/5 ml, Líquido parenteral 50 mg/ml, Sólido oral 100 mg |

| | |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Derivados de benzodiacepina | de Clonazepam: Líquido oral 2,5 mg/ml, Sólido oral 0,5 mg - 2 mg |
| Derivados de carboxamida | de Carbamazepina: Líquido oral 100 mg/5 ml, Sólido oral 200 mg, Sólido oral (liberación controlada) 400 mg |
| Derivados de Ácidos grasos | de Acido valproico: Líquido parenteral 100 mg/ml, Líquido oral 250 mg/5 ml, Líquido oral 200 mg/ml y 375 mg/ml, Sólido oral 250 mg y 500 mg |
| Otros antiepilépticos | Lamotrigina: Sólido oral 25 mg - 100 mg Topiramato: Sólido oral 25 mg Gabapentina: Sólido oral 300 mg Levetiracetam: Líquido oral 500 mg/5 ml, Líquido parenteral 100 mg/ml, Sólido oral 500 mg y 1000 mg |

Tomado de Ministerio de salud Pública del Ecuador (2022). Cuadro nacional de medicamentos básicos (65).

2.3 Epilepsia refractaria

No existe una definición única de epilepsia farmacorresistente. La identificación prospectiva de la farmacorresistencia se complica por la variabilidad de su aparición en diferentes tipos de epilepsia, así como por la variabilidad del control de las crisis dentro de un paciente determinado a lo largo del tiempo (66)(13).

De acuerdo con la ILAE la epilepsia refractaria se define como: “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis” (14). En otras palabras, la farmacorresistencia se refiere a las crisis que no logran un control total o un control aceptable con los fármacos antiepilépticos elegidos correctamente y a las dosis adecuadas.

Para la aplicación en la práctica médica de esta definición se debe establecer el tiempo necesario para evaluar la respuesta a fármacos de primera línea y terapias combinadas (62). En términos generales se ha estimado que en

adultos es necesario dos años para establecer refractariedad al tratamiento farmacológico; mientras que en niños sería necesario un año; sin embargo, hay que tener en cuenta que esto dependerá del tipo de epilepsia, la frecuencia de las crisis, la etiología y el contexto clínico que envuelve al paciente (62).

2.3.1 Prevalencia

La cifra de pacientes con refractariedad a tratamiento es variante en función de la edad, los criterios empleados o la fuente de donde se obtiene la información. En registros hospitalarios y/o consultas más especializadas, un 30-35 % de los pacientes en edad adulta fueron refractarios (67). En edad pediátrica, alrededor de un 23 % de los niños diagnosticados con epilepsia cumplen criterios de epilepsia refractaria según la ILAE (68).

En un estudio realizado en el año 2006 con un seguimiento durante 37 años se determinó que de 144 niños con epilepsia el 67% tuvo remisión total de sus crisis, un 33% no logró remisión de las crisis; y de estos, un 19% son farmacorresistentes desde el inicio y un 14% tuvo remisión por un tiempo y al dejar el tratamiento recurrieron las crisis (69)(70).

En otro estudio realizado en Connecticut, Estados Unidos en el año 2009, se determinó que la incidencia de epilepsia en niños es de 500 casos por millón de habitantes año, de los cuales unos 127 casos por millón (25,4%) llegan a ser refractarios y de estos cerca de la mitad son considerados para una posible cirugía de epilepsia y 21 niños por millón finalmente son sometidos a una cirugía de la epilepsia (71)(70).

En Ecuador no existen muchos estudios relacionados a este tema, pero en un estudio de tesis realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín se determinó que, de 745 niños con diagnóstico de epilepsia, el 11,94% tenían epilepsia de comportamiento refractario (17).

2.3.2 Evolución de la respuesta al tratamiento

El abordaje de un paciente con epilepsia incluye una anamnesis y exploración física a detalle más los estudios complementarios necesarios que orientan la elección del fármaco más apropiado en cada caso; sin embargo, difícilmente se podrá sospechar de farmacorresistencia tempranamente, especialmente en los que no tienen crisis tan frecuentes. Se menciona que alrededor del 30% de niños que fracasó a un segundo FAE lo hizo al cabo de los 3 años de iniciado el tratamiento (72).

En la población pediátrica con epilepsia de diagnóstico reciente alrededor de un 95% tuvo un periodo de control de crisis de al menos un año; un 52% tuvo recurrencia de crisis en algún momento de su seguimiento y tan sólo un 5% de los pacientes nunca alcanzó un año completo libre de crisis (68). En población pediátrica refractaria, un 57 % entraron de nuevo en remisión (más de un año sin crisis), si bien la respuesta fue transitoria y tan sólo un 23 % estaba sin crisis en los tres últimos años de seguimiento (73).

2.3.3 Evaluación del tratamiento

Las características del paciente, en particular la frecuencia de las crisis constituye un marcador de evaluación de la eficacia o ineficacia de un fármaco.

En pacientes que normalmente tienen múltiples crisis diarias, la determinación de la eficacia de un fármaco se puede realizar en cuestión de una semana, aunque no existe un criterio específico para el control completo de las crisis. En los pacientes con crisis semanales o mensuales, el tiempo para evaluar la eficacia de un fármaco obviamente será mayor; y para los pacientes con crisis más infrecuentes, por año, no existe una manera clara o rápida de determinar su eficacia (74)(66).

2.3.4 Actitud ante una epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos

En todo paciente con epilepsia refractaria a fármacos lo primero que hay que hacer es descartar pseudorresistencia (anexo 7) y luego determinar si el paciente requiere ser referido a un centro de epilepsia (11).

La pseudorresistencia hace referencia a la persistencia de las crisis/episodios paroxísticos debido a un diagnóstico y/o manejo terapéutico inadecuado (11).

Descartada la pseudorresistencia, el diagnóstico de epilepsia refractaria a fármacos procede como en la figura 4.

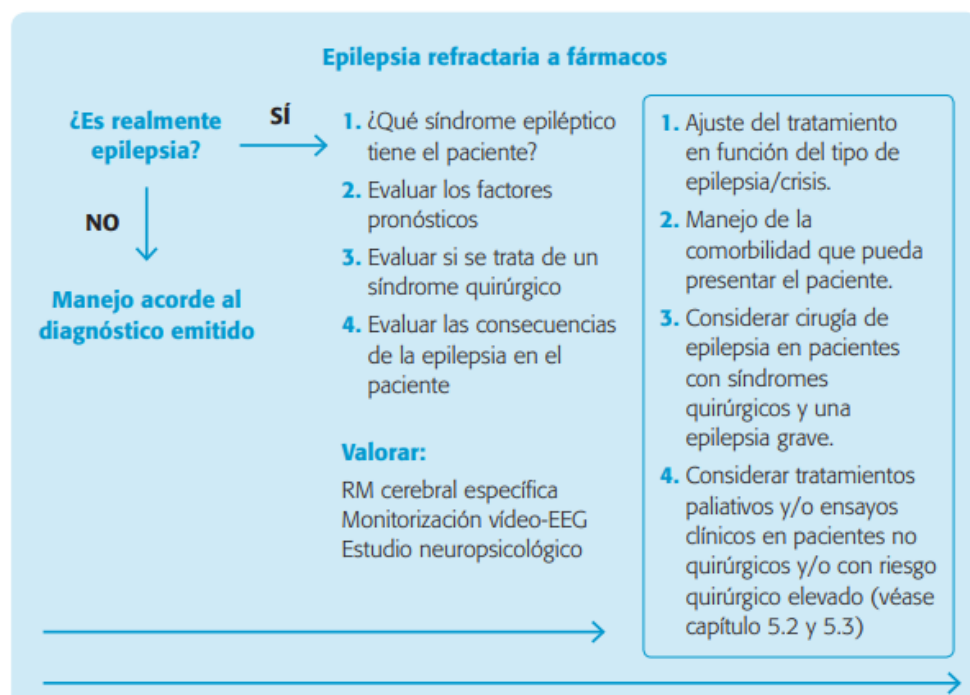


Figura 4. Algoritmo de manejo de los pacientes con epilepsia refractaria.

Tomado de las Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 (11).

La ILAE ha establecido que “se deben eliminar las crisis tan pronto como sea posible para optimizar el desarrollo cognitivo, mejorar los aspectos conductuales y la calidad de vida del paciente” (75). Por lo tanto, se debe tomar en cuenta las indicaciones para referir niños a un centro de cirugía de la epilepsia (76).

- Todo paciente sin control de crisis, después de usar 2 o 3 FAE o por efectos inaceptables de los FAE, sobre todo aquellos que tienen más

de una crisis por día, aunque la resonancia cerebral inicial sea “negativa” (76).

- Niños menores de 2 años, para prevenir retraso del desarrollo y encefalopatía epiléptica, especialmente aquellos que tienen crisis a diario (76).
- Casos especiales como epilepsia del lóbulo temporal, displasia cortical, tumores con crisis, esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, hemimegalencefalia, encefalitis de Rasmussen, hamartoma hipotalámico, etc. (76).

2.3.6 Tratamiento

2.3.6.1 Politerapia racional

La politerapia racional (PR) se refiere a la “combinación de varios FAE con el objetivo de potenciar su eficacia, siendo la eficacia de la combinación superior a la esperada por la suma individual de la eficacia de cada fármaco”(11). Sin embargo, hay que tener presente que, así como se potencia su eficacia, también se potencia sus efectos adversos (77).

La recomendación en los pacientes con epilepsia refractaria es que se utilice politerapia racional, con el objetivo de aumentar la eficacia farmacológica y minimizar los efectos adversos (78)(23):

- Combinar FAE con diferentes mecanismos de acción que permitan cubrir todos los tipos de crisis del paciente.
- Combinar FAE que sean apropiados para el síndrome epiléptico que se está tratando.
- Evitar FAE con un perfil de toxicidad superponible y ajustar dosis según el paciente.
- Tener siempre presente que combinar más de 2 FAE suele asociar más efectos adversos que una mejoría real en el control de crisis (67).
- Evitar FAE que empeoren algunos tipos de crisis epilépticas.
- No combinar FAE que tengan un perfil de efectos adversos similar.

- Tener presente las posibles interacciones farmacocinéticas (repercusión directa sobre la concentración plasmática del fármaco) y farmacodinámicas (efecto del fármaco sobre la diana donde ejerce su mecanismo de acción) entre los diferentes FAE (11)(77).

Tabla 3. Combinaciones de FAE de acuerdo con el mecanismo de acción, efectos adversos y espectro de acción

| Combinación | Tipo de epilepsia | Comentarios |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VAP+LMT | Epilepsia focal y generalizada | Interacción farmacocinética y potencialmente farmacodinámica. |
| VAP+ESM | Epilepsia con ausencias infantiles | |
| VAP + Bloqueantes de los canales de calcio | Epilepsias focales | Los BCS pueden empeorar el control de las epilepsias generalizadas y algún tipo de crisis como las mioclonías. Riesgo de toxicidad por carboxamidas. |
| VAP +PER | Epilepsias focales, generalizadas y encefalopatías epilépticas | |
| VAP + DFH/FNB | Epilepsias focales y encefalopatías epilépticas | Riesgo de toxicidad con DFH al competir por el sitio de unión en las proteínas plasmáticas. |
| VAP+RFM/CBL | Síndrome de Lennox Gaustaud y encefalopatías epilépticas | |
| VAP+STP/CBL | Síndrome de Dravet y otras encefalopatías epilépticas | |
| VAP+LVT/TPM/ZNS | Epilepsias focales, generalizadas y encefalopatías epilépticas | Se combinan múltiples mecanismos de acción. VAP+TPM aumentan el riesgo de encefalopatía. |

LVT/BRV + Epilepsias focales
Bloqueantes de los
canales de calcio

ZNS + Bloqueantes Epilepsias focales
de los canales de
calcio

PER + Bloqueantes Epilepsias focales
de los canales de
calcio

Bloqueantes de los canales de calcio: carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, lamotrigina y fenitoína.

Ácido valproico (VAP), Brivaracetam (BRV), Clobazam (CBL), Etosuximida (ESM), Fenitoína (DFH), Fenobarbital (FNB), levetiracetam (LVT), Perampanel (PER), Rufinamida (RFM), Topiramato (TPM), Zonisamida (ZNS)

Tomado de las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019(11).

2.3.6.2 Dieta cetogénica (DC)

Su objetivo consiste en generar una situación de cetosis similar al ayuno restringiendo los hidratos de carbono y empleando grasas como fuente de energía (79).

Se distinguen 4 tipos de DC:

- Dieta cetógena clásica: rica en grasas (90 %), sobre todo triglicéridos de cadena larga, con contenido bajo en glúcidos y adecuada cantidad de proteínas. Puede ser 4:1 (4 g de grasa por 1 g de glúcidos y proteínas) o también 3:1 (19).
- Dieta modificada de Atkins: se promueve el consumo de grasas, pero se limita la cantidad de carbohidratos, sin restricción de fluidos, lípidos o proteínas. Indicada en los pacientes que tienen dificultad para cumplir la dieta cetógena clásica (19)(20).
- Dieta de bajo índice glucémico: acepta mayores aportes de glúcidos, mientras que su índice glucémico sea inferior a 50 (19).

- Dieta de triglicéridos de cadena media: hay mayor proporción de triglicéridos de cadena media, que contienen más calorías y consiguen con rapidez una buena cetosis, lo que permite disminuir el porcentaje total de grasas de la dieta (19).

Indicaciones

La DC es útil en ciertas encefalopatías epilépticas, como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Ohtahara o en epilepsias focales en espera de cirugía. También es el tratamiento no farmacológico de elección en el déficit de la proteína 1 transportadora de glucosa (GLUT-1) y en el déficit de piruvato-deshidrogenasa, patologías en las cuales el cerebro no puede emplear la glucosa como fuente de energía por lo que requiere fuentes alternativas, en los que la DC debe introducirse precozmente (80)(19).

Contraindicaciones

Está contraindicada en las patologías que supongan una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos o las que requieran dosis elevadas de carbohidratos en la dieta (déficits de la gluconeogénesis, trastornos de la b-oxidación de ácidos grasos, déficit primario de carnitina o porfiria aguda intermitente) (79)(80).

Efectos adversos

Las complicaciones agudas suceden tras su inicio o con circunstancias estresantes para el organismo como fiebre, infección, etc. Lo más frecuente son las manifestaciones digestivas como vómitos, diarrea, estreñimiento; pero las más temidas son las metabólicas como la deshidratación, acidosis, hiperuricemias, hipocalcemias, hipomagnesemias, hipercetonemias o hipoproteinemias e hipoglucemias (19).

A medio-largo plazo también pueden aparecer complicaciones generalmente transitorias y menos graves: hiperlipidemia, nefrolitiasis, alteraciones gastrointestinales (náuseas-vómitos, diarrea, estreñimiento, hepatopatías o pancreatitis), déficits vitamínicos, de iones (incluyendo vitamina D, calcio o

fósforo, que facilitan alteraciones óseas; o selenio, con riesgo de cardiopatías)(11).

2.3.6.3 Inmunoterapia

Algunos síndromes epilépticos, por ejemplo, la encefalitis de Rasmussen, el síndrome de Landau-Kleffner y el estado epiléptico eléctrico en el sueño, pueden tener una inmunopatogénesis y como tales pueden ser sensibles a la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides (81)(82). Hacen falta muchos más estudios para definir otros síndromes que puedan beneficiarse de esta terapia.

2.3.6.4 Tratamiento hormonal

“Los corticoides más usados en epilepsia son la prednisona, la metilprednisolona, la hidrocortisona y el ACTH” (83). Existen varias hipótesis sobre su mecanismo de acción, entre las cuales se dice que “su efecto antiepiléptico se realiza a través de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; la ACTH suprime la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina, que aumenta la excitabilidad neuronal del sistema límbico y del tronco del encéfalo”(83).

La ACTH es considerado fármaco de primera línea en el manejo de los espasmos infantiles; sin embargo, a pesar de que la eficacia de los corticoides es inferior a la de ACTH, son más utilizados al tener la ventaja de poder administrarse por vía oral, durante más tiempo y generalmente se asocian a menos efectos secundarios(83). Los corticoides se usan también en el tratamiento del POCS y en el síndrome de Landau-Kleffner, en asociación a otros FAE y con resultados variables(83).

Pero además de los corticoides mencionados, en un estudio publicado en la revista cubana de neurología y neurocirugía se demostró que en pacientes con epilepsia refractaria con varios tipos de crisis epilépticas de etiología estructural fueron efectivas altas dosis de dexametasona intravenosa (84).

2.3.6.5 Cirugía de epilepsia

Esta tiene como objetivo eliminar o disminuir la frecuencia o gravedad de las crisis epilépticas. Para ello, hay que eliminar o desconectar la zona epileptógena, sin producir déficits al paciente (85).

Indicaciones del tratamiento quirúrgico

Las indicaciones para cirugía incluyen:

- Pacientes con epilepsia refractaria con crisis que interfieran en la vida diaria (11)(86).
- El tiempo de evolución de la epilepsia será de al menos 2 años, salvo en el caso de crisis que puedan amenazar la vida o en niños (11)(86).
- Epilepsias tratables quirúrgicamente: «síndromes remediabiles quirúrgicamente» (mal control con fármacos y buenos resultados con cirugía), o cuando la cirugía puede mejorar la epilepsia con secuelas aceptables considerando la situación basal y la gravedad de las crisis(11)(86).

Contraindicaciones del tratamiento quirúrgico

- No son candidatos aquellos pacientes en los que la etiología de la epilepsia es una enfermedad neurológica progresiva, excepto en el caso de la encefalitis de Rasmussen (11)(87).
- Está contraindicada la cirugía en pacientes con comorbilidades que comprometan el pronóstico vital o funcional (11)(87).
- Con respecto a las enfermedades psiquiátricas concomitantes contraindican la cirugía solo en caso de que comprometan el resultado de la cirugía y el seguimiento posterior (11)(87).

Selección del candidato quirúrgico

La evaluación prequirúrgica de estos pacientes comprenderá estudios para identificar la localización y extensión de la zona epileptógena y valorar el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas, cognitivas y emocional del paciente (87)(70).

En la tabla 4 se detallan los procedimientos básicos para evaluar un paciente previo a ser sometido a una cirugía de epilepsia. Así también se requiere otros tipos de procedimientos especiales para evaluar a un paciente previo a su cirugía (anexo 8).

Tabla 4. Procedimientos básicos para evaluar un paciente previo a cirugía de epilepsia

| Procedimientos básicos | | Objetivos |
|---------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evaluación clínica detallada | | Confirmar el diagnóstico de epilepsia, su resistencia a FAE y la posibilidad de realizar una evaluación prequirúrgica |
| MVEEG con electrodos de superficie | | Confirma el diagnóstico de epilepsia mediante el registro de las crisis epilépticas habituales del paciente y localiza la zona epileptógena |
| Estudio de resonancia magnética cerebral con protocolo de epilepsia | | Identificar anomalías estructurales responsables de las crisis. |
| Evaluación neuropsicológica | | Ayudar a lateralizar y localizar el área de déficit funcional que se asocia al área epileptógena. Evaluar la situación cognitiva prequirúrgica para predecir posibles secuelas. Rehabilitación cognitiva tras la cirugía si es necesario |
| Evaluación psiquiátrica | | Evaluación de la calidad de vida, expectativas del paciente sobre la cirugía, patología psiquiátrica prequirúrgica y valoración de posibles riesgos psiquiátricos posquirúrgicos. |

Tomado de Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 (11).

Tipos de cirugías en epilepsias farmacorresistentes

En general, “sólo la resección completa del foco epileptógeno ofrece la posibilidad de la desaparición de las crisis; los otros procedimientos son paliativos” (88).

Los procedimientos quirúrgicos se clasifican como:

- a. Según la intención o posibilidad de curación (88)(89).
 - Curativos: corticectomías, lesionectomía (exéresis de la zona epileptógena)
 - Paliativos: hemisferectomía, desconexiones del cuerpo caloso, estimulador del nervio vago, etc.
- b. Según la zona anatómica intervenida (Tabla 5) (anexo 9):
 - Intracraneales: corticectomías, Lesionectomía, hemisferectomía, etc.
 - Extracraneales: estimulador del nervio vago (también es paliativo).

Tabla 5. Tipos de cirugías en epilepsia farmacorresistente

| TIPOS | INDICACIONES | COMENTARIOS |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CIRUGÍAS INTRACRANEALES | | |
| Epilepsias temporales | | |
| Lobectomía temporal anterior: corticectomías <ul style="list-style-type: none"> • EN Block (Falconer) • Estándar (cortico-amigdalohipocampectomía) • Anteromesial (Spencer). En hemisferio dominante | Crisis parciales simples o complejas en las que la zona epileptógena se localiza en diversas áreas corticales: tumores congénitos, malformaciones vasculares, esclerosis mesial, displasias corticales | Es necesario determinar que las crisis se originan dentro de los límites del área que se va a extirpar y que las estructuras del lóbulo temporal contralateral pueden mantener la memoria |
| Mesias temporales selectivas (ZEP selectiva) <ul style="list-style-type: none"> • Transparenquimatosas, trasnventriculares (Nemeyer) • Transilviana (Yasargil) | | |

| | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Neocorticales: lesiones entre T1 y T3 | Alteraciones Neocorticales localizadas | Requiere delimitar la ZE y las áreas corticales adyacentes |
| Epilepsias extra temporales | | |
| • Corticectomías | Crisis de inicio focal con o sin compromiso de la conciencia o de focal a generalizado | |
| • Lesionectomías | Se utiliza cuando la zona epileptógena afecta a áreas corticales primarias, como aquellas que controlan el lenguaje o la función motora. | Requiere Electrocorticografía |
| • Desconexiones | | |
| a. Callosotomía | Cirugías paliativas Crisis malignas tónicas o atónicas + retraso intelectual | Valoración neuropsicológica |
| b. Hemisferectomías | Epilepsias con hemiplejías infantiles | |
| c. Corticotomías múltiples | subpiales En crisis con ZEP en áreas funcionales: opérculo izquierdo | |

| | | | |
|------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| d. Técnicas esterotáxicas | lesivas | Lesionan las vías de propagación de las descargas | |
| e. Implantación Neuroestimuladores | de | Ausencias atípicas y crisis tónico-clónicas | Estimulación horaria o diaria |

CIRUGIAS EXTRACRANEALES

Implantación del estimulador del nervio vago

Crisis parciales en adultos o niños

Tomado de Cirugía de la Epilepsia Farmacorresistente (88).

Neuroestimuladores

Los métodos de neuroestimulación se consideran tratamientos quirúrgicos paliativos para pacientes con epilepsia farmacorresistente no tratados mediante cirugía. Se consideran eficaces cuando se alcanza una reducción de la frecuencia de crisis igual o superior al 50 % (11).

a. Estimulación del nervio vago (ENV)

Sistema de estimulación de localización extracraneal consistente en un electrodo helicoidal que se dispone alrededor del nervio vago, un generador situado en la región infraclavicular, un cable que conecta ambos elementos, y un imán de uso externo (90). El dispositivo emite de forma periódica un estímulo que se transmite desde el generador hasta el nervio vago a través del electrodo de estimulación, y asciende siguiendo el trayecto de sus fibras aferentes. El estimulador se implanta en el nervio vago izquierdo para evitar la mayor influencia del vago derecho sobre el ritmo cardiaco (91).

Contraindicaciones:

- Absolutas: Parálisis de cuerda vocal derecha, vagotomía bilateral o cervical izquierda. Arritmias cardiacas graves (11).
- Relativas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, dificultad para la deglución, arritmias

cardiacas o tratamientos que influyan sobre el ritmo cardiaco en caso de estimulación automática con taquicardia ictal (11).

Eficacia

En un reciente metaanálisis de 5.554 pacientes se evidenció una eficacia del 63 % entre los 2-4 años de estimulación y un 8,2 % de libertad de crisis (92). Hay evidencia de eficacia en población pediátrica, y se ha visto un especial beneficio en crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y en pacientes con comorbilidad depresiva (93). En un estudio realizado en el hospital Sant Joan de Déu, con base en 19 pacientes a los que se les colocó ENV con seguimiento entre 6-36 meses, al menos al 50% se catalogó como respondedores, reportándose reducción de las crisis en un 38% a los 6 meses, reducción del 43% a los 12 meses, del 42% a los 24 meses, del 42% y del 54% a los 36 meses (94).

b. Estimulación cerebral profunda

Se trata de un sistema de estimulación intracraneal que incluye un software capaz de detectar crisis electroencefalográficas espontáneas y de emitir una estimulación eléctrica de forma inmediata. El dispositivo se implanta en el cráneo y va conectado a 1-2 electrodos intracraneales profundos bilaterales que llegan a un generador localizado en la región infraclavicular izquierda, modulando o interrumpiendo la propagación de crisis por el circuito límbico. Para este se requiere conocimiento previo de la localización de la ZE (95).

c. Otras técnicas de neuroestimulación

La estimulación trigeminal es un tratamiento no invasivo aprobado como adyuvante en epilepsia refractaria en adultos y niños mayores de 9 años. Se colocan unos electrodos adheridos sobre la frente y se conectan a un estimulador, que envía un estímulo eléctrico al nervio trigémino con una determinada frecuencia e intensidad regulable. La respuesta clínica es discreta con una disminución de la frecuencia de crisis del 35 % a los 12 meses y del 14 % a los 48 meses (11).

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación

El presente es un estudio cuantitativo, de acuerdo con la planificación de la toma de los datos es retrospectivo, transversal, y por el nivel de investigación es descriptivo, observacional. En este se caracteriza a los pacientes con epilepsia refractaria, de manera clínica, paraclínica y terapéutica.

El universo corresponde a los pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015-diciembre 2021 y la muestra está constituida por los niños de entre 1 a 18 años de edad con diagnóstico de epilepsia refractaria, definida de acuerdo a la ILAE como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”(14).

3.2 Procedimiento de selección de muestra

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 1 a 18 años, con diagnóstico de epilepsia refractaria según criterios de la ILAE.
- Persistencia de las crisis por más de un año.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan presentado algún efecto adverso grave.
- Paciente que no cumplen tratamiento.
- Pacientes con seguimiento menor a 1 año.
- Historias clínicas incompletas en el sistema SERVINTE.

3.3 Técnica de recolección de datos

Para la recolección de datos se revisó 1099 historias clínicas del sistema SERVINTE del periodo enero 2015- diciembre 2021 de los pacientes con los siguientes diagnósticos de acuerdo con la clasificación CIE -10:

- G400 Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados
- G401 Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos
- G402 Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos
- G403 Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados
- G404 Otras Epilepsia y síndromes epilépticos generalizados
- G405 Síndromes epilépticos especiales
- G408 Otras epilepsias
- G409 Epilepsia de tipo no especificado

De un total de 1099 pacientes con diagnóstico de epilepsia, se determinó 131 pacientes con epilepsia refractaria, de los cuales 15 pacientes no cumplieron adecuadamente su tratamiento, 8 historias clínicas estaban incompletas y 2 pacientes presentaron farmacodermia; de tal manera que 106 pacientes son los que conforman la población de estudio de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3.4 Procesamiento de datos

Los datos utilizados en esta investigación fueron obtenidos directamente de las historias clínicas de los pacientes participantes y posteriormente organizados en una base de datos en formato Excel. Estos datos fueron analizados y tabulados utilizando el programa estadístico SPSS versión 25.0, permitiendo llevar a cabo el análisis descriptivo de las variables clínicas.

Para las variables cuantitativas se utilizó el promedio para expresar los resultados presentados en forma de frecuencias y porcentajes. Además, para determinar si las alteraciones de neuroimagen y electroencefalográficas están relacionadas con el desarrollo de epilepsia refractaria se calculó el valor de

P. Este enfoque metodológico permite realizar un análisis riguroso de los datos recolectados y establecer niveles de confianza aceptados del 95%, se busca garantizar la robustez y validez de los resultados.

3.5 Operacionalización de variables

Tabla 5. Variables

| Variable | | Indicador | Unidades, Categorías o Valor Final | Tipo/Escala |
|-------------------------------------------|-------|---------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Casos sexo | según | Historia | Hombre | Cualitativa, nominal, dicotómica |
| | | Clínica | Mujer | |
| Casos edad | según | Historia Clínica | Lactantes (1-2a) | Cualitativa, ordinal, politómica |
| | | | Preescolar (>2-5a) | |
| | | | Escolar (>5-10a) Adolescente (11-17a) | |
| Edad de debut de crisis epilépticas | | Historia clínica | Neonato (0-28d) | Cualitativa, Ordinal, politómica |
| | | | Lactante menor (29d-1a) | |
| | | | Lactante mayor (>1-2a) | |
| | | | Preescolar (>2-5a) | |
| | | | Escolar (>5-10) Adolescente (>10) | |
| Tipo crisis | | Historia Clínica | Inicio Focal | Cualitativa, nominal, politómica. |
| | | | Inicio Generalizado | |
| | | | Inicio Desconocido No clasificada | |
| Frecuencia crisis | de | Historia clínica | Diario | Cuantitativa, discreta, ordinal |
| | | | Semanal Mensual | |
| Antecedentes patológicos personales | | Historia Clínica | Ninguno | Cualitativa, nominal, politómica |
| | | | Encefalopatía hipóxico- isquémica (EHI) | |
| | | | Prematuridad | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | | Trauma craneoencefálico (TEC) Tumores cerebrales Infecciones del sistema nervioso Malformaciones del sistema nervioso Patologías metabólicas Patologías inmunes Patologías genéticas Crisis febriles | |
| Comorbilidades neurológicas | Historia Clínica | | Parálisis cerebral infantil (PCI) Retraso cognitivo Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA) Trastorno de espectro autista (TEA) Trastornos del lenguaje (TEL) | Cualitativa, nominal, politómica |
| Antecedentes familiares de epilepsia | Historia Clínica | | Ninguno 1er grado de consanguinidad (Padres-Hijos) 2do grado de consanguinidad (Abuelos, Hermanos) 3er grado de consanguinidad (Tíos, Bisabuelos) | Cualitativa, ordinal, Politómica, |
| Alteraciones electroencefalográficas | Historia clínica | | De acuerdo con la localización de la descarga epiléptica De acuerdo con el patrón electroencefalográfico | Cualitativa, Nominal, politómica |
| Alteraciones en neuroimagen (Tomografía o resonancia de cráneo) | Historia clínica | | Relacionadas a causas estructurales Relacionadas a infecciones del sistema nervioso Relacionadas a traumatismos de cráneo | Cualitativa, Nominal, politómica |

| | | | |
|-----------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| | | Relacionadas a causas genéticas | |
| | | Relacionadas a patologías metabólicas | |
| | | Relacionadas a patologías inmunitarias | |
| Etiología de la epilepsia | Historia clínica | Estructural Infecciosa Traumática Metabólica Inmune Genética | Cualitativa, Nominal, politómica |
| Tipo de epilepsia o síndrome epiléptico | Historia clínica | Epilepsia focal Epilepsia generalizada Epilepsia combinada Epilepsia no clasificada | Cualitativa, Nominal, politómica |
| Tratamiento antiepiléptico | Historia clínica | Farmacológico - Monoterapia - Politerapia Dieta cetogénica Inmunoterapia Hormonal/Corticoides Cirugía de epilepsia/neuroestimuladores | Cualitativo, nominal, politómica |

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

De acuerdo con los datos recolectados de las historias clínicas se ha determinado la frecuencia de Epilepsia refractaria, según sexo y edad.

Tabla 6. Distribución de pacientes con Epilepsia refractaria, según sexo y edad.

| | | SEXO | | |
|-------|----------------------|--------|-------|--------|
| | | Hombre | Mujer | Total |
| EDAD | Lactantes (1-2 a) | 1 | 1 | 2 |
| | | 0,9% | 0,9% | 1,9% |
| | Preescolar (>2-5 a) | 6 | 5 | 11 |
| | | 5,7% | 4,7% | 10,4% |
| | Escolar (>5-10 a) | 16 | 12 | 28 |
| | | 15,1% | 11,3% | 26,4% |
| | Adolescente (11-18a) | 44 | 21 | 65 |
| | | 41,5% | 19,8% | 61,3% |
| Total | | 67 | 39 | 106 |
| | | 63,2% | 36,8% | 100,0% |

Como se describe en la tabla 6, la mayoría de los pacientes fueron varones 63,2% (n=67), mientras que las mujeres correspondieron al 36,8% (n=39) y según los grupos de edad, nuestra muestra de estudio estuvo conformada mayoritariamente por pacientes adolescentes 61,3% (n=65), seguido de los pacientes en edad escolar con el 26,4% (n=28), los preescolares que conforman el 10,4% (n=11) y los lactantes mayores que constituyeron el 1,9% (n=2) quienes son pacientes de reciente diagnóstico.

Una vez expuesta la distribución de pacientes según sexo y edad, se procedió a identificar las características clínicas de los pacientes con epilepsia refractaria como edad de debut, tipo de crisis epilépticas, frecuencia de crisis, antecedentes patológicos personales y antecedentes familiares de epilepsia.

Como se muestra en la gráfica 1, el debut de la epilepsia en estos pacientes en la mayoría de las veces es a temprana edad, siendo el grupo de mayor representación los lactantes menores (29 días - 1 año) con 32,06% (n=34), seguido del grupo de pacientes en edad preescolar (>2-5 años) con 21,7% (n=23), lactantes mayores (>1-2 años) 17,9% (n=19), edad escolar (>5-10 años) el 14,2% (n=15), neonatos (0-28 días) 9,4% (n=10) y más raramente se inicia en la adolescencia (>10-18 años) 4,4% (n=5).

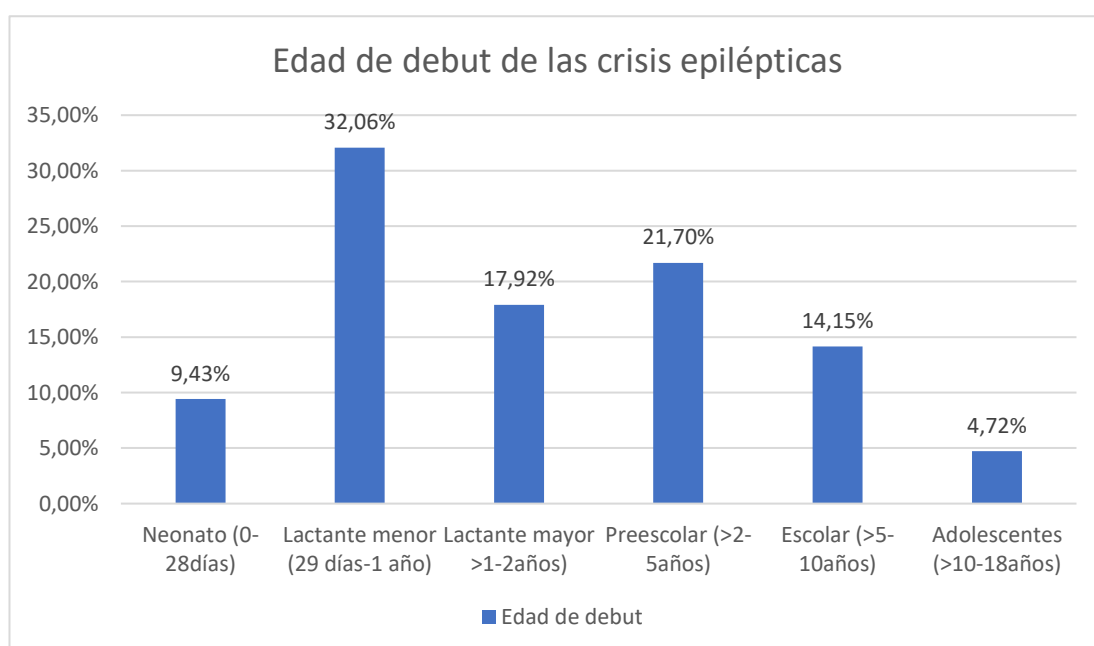


Gráfico 1. Edad de debut de los pacientes con epilepsia refractaria

La distribución de pacientes de acuerdo con el tipo de crisis epilépticas se muestra en el gráfico 2, donde se observa que las crisis de inicio generalizado son las más frecuentes con 44,35% (n=47), seguido de las crisis de inicio focal con 34,90% (n=37). Así mismo existe un grupo de pacientes que presentan crisis tanto de inicio focal como generalizado, los mismos que representan el 18,86% (n=20) del total de la muestra. El 1,89% (n=2) son pacientes con crisis epilépticas que no se pudieron clasificar debido a que los patrones semiológicos descritos eran inconsistentes.

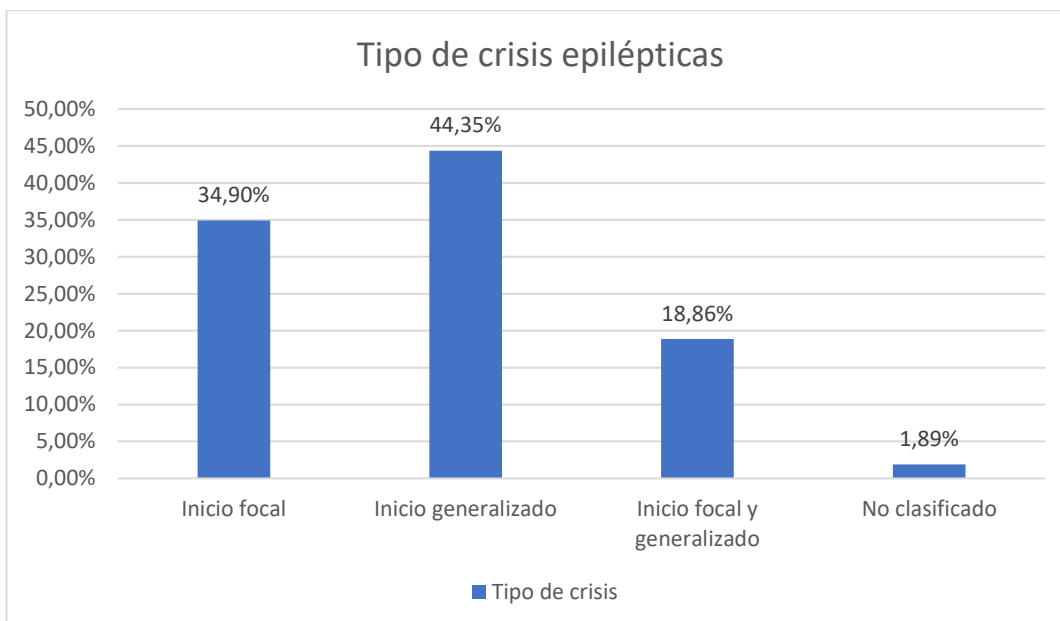


Gráfico 2. Tipo de crisis de los pacientes con Epilepsia refractaria.

Del total de pacientes con crisis de inicio focal, la mayoría de ellos han presentado automatismos 18,91% (n=7), seguido por clonías 16,21% (n=6), crisis de inicio focal a bilateral 13,51% (n=5), crisis emocionales 13,51% (n=5), crisis autonómicas 10,81% (n=4), tónicas 10,81% (n=4), mioclonías 8,10% (n=3), crisis cognitivas 5,40% (n=2) y 1 solo paciente que presentó crisis de tipo sensoriales; como se muestra en el Gráfico 3.

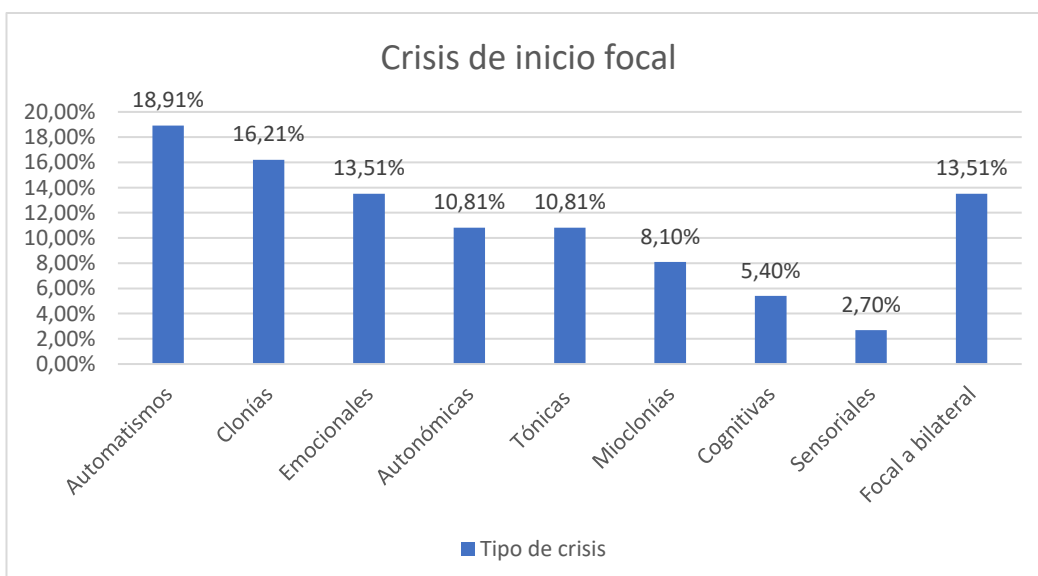


Gráfico 3. Crisis de inicio focal en pacientes con Epilepsia refractaria.

Del total de pacientes con epilepsia refractaria, 47 de ellos presentaron crisis de inicio generalizado distribuidos de la siguiente manera: 36,17% (n=17) corresponde a espasmos, 14,90% (n=7) corresponde a crisis tónico clónico-generalizadas (TCG), 14,90% (n=7) corresponde a crisis atónicas, 6,38% (n=3) corresponde a crisis tónicas y un solo paciente presentó crisis mioclónicas palpebrales. Además, el 25,53% (n=12) presentó crisis TCG y espasmos; como se muestra en el gráfico 4.

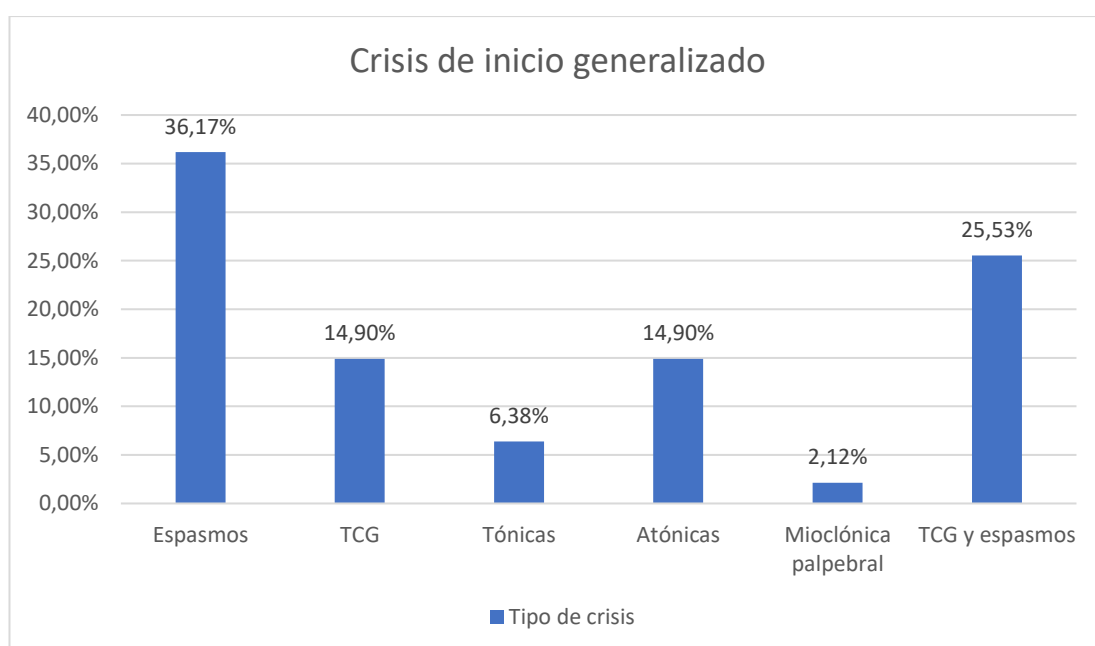


Gráfico 4. Crisis de inicio generalizado en pacientes con Epilepsia refractaria.

El gráfico 5 muestra la frecuencia de crisis en los pacientes con epilepsia refractaria; en donde se puede evidenciar que la mayoría de ellos, 63,21% (n=67) tuvieron crisis a diario, con rango de 15 a 20 eventos por día; el 28,3% (n=30) presentaron crisis semanales con un rango de 1 a 3 por semana y el 8,49% (n=9) presentaron crisis mensualmente, con un rango de 1 a 3 por mes.

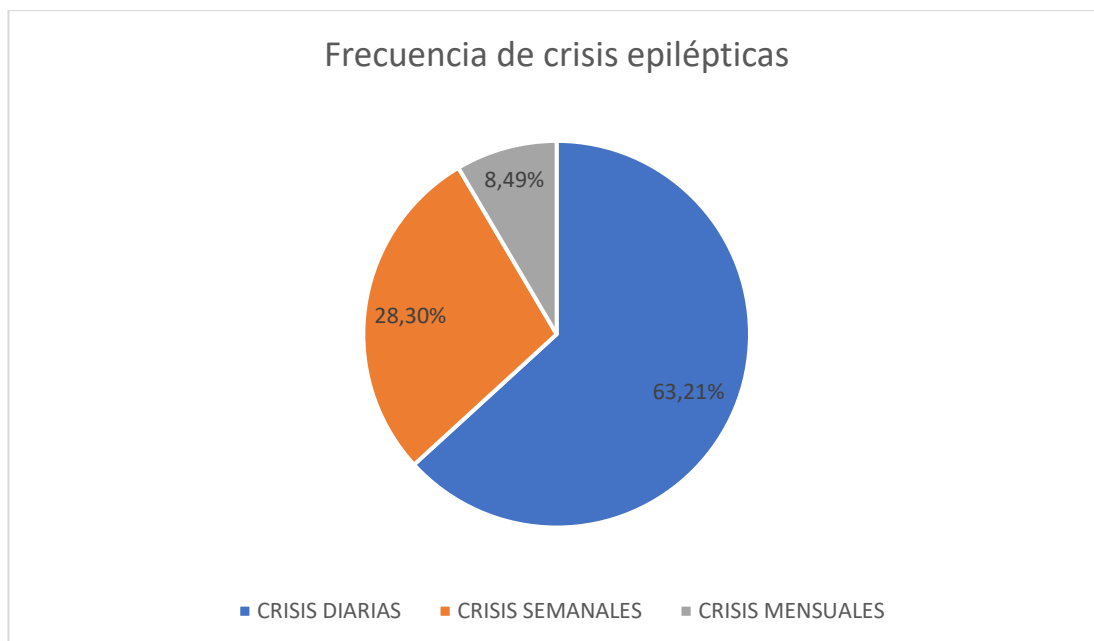


Gráfico 5. Frecuencia de crisis en los pacientes con epilepsia refractaria

Tabla 7. Antecedentes personales de los pacientes con Epilepsia refractaria.

| Antecedentes personales | Frecuencia |
|--------------------------------------------------|---------------|
| Ninguno | 15,09% (n=16) |
| Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) | 46,23% (n=49) |
| Prematuridad | 15,09% (n=16) |
| Infecciones del sistema nervioso | 18,87% (n=20) |
| - Encefalitis viral | n=4 |
| - Meningitis bacteriana/viral | n=8 |
| - Toxoplasmosis congénita | n=4 |
| - Infección congénita por chikungunya | n=2 |
| - Infección congénita por CMV | n=1 |
| - Dengue grave | n=1 |
| Malformaciones congénitas del sistema nervioso | 1,89% (n=2) |
| - Mielomeningocele | n=1 |
| - Plagiocefalia | n=1 |
| Genéticos | 6,60% (n=7) |
| - Síndrome de Down | n=2 |
| - Duplicación parcial de cromosoma 18 en mosaico | n=1 |

| | |
|---------------------------|-------------|
| - Enfermedad de Tay Sachs | n=1 |
| - Sd. de Aicardi | n=1 |
| - Sd. de Rett | n=1 |
| - Esclerosis tuberosa | n=1 |
| Tumores cerebrales | 2,83% (n=3) |
| Trauma cráneo encefálico | 2,83% (n=3) |
| Metabólico: Galactosemia | 0,9% (n=1) |
| Crisis febriles | 5,66% (n=6) |

La identificación de los antecedentes patológicos personales en pacientes con epilepsia refractaria es importante para orientar el diagnóstico etiológico de la epilepsia y por ende elegir el tratamiento más adecuado para cada caso. En la tabla 7 se detalla que el 15,09% (n=16) de los 106 pacientes con epilepsia refractaria no registran antecedentes patológicos personales, mientras que el 84,91% (n=90) si presentan uno o más de un antecedente patológico personal, entre los cuales destacan la encefalopatía hipóxico-isquémica 46,23% (n=49) y las infecciones del sistema nervioso 18,87% (n=20). Otros antecedentes son la prematuridad 15,09% (n=16), especialmente los prematuros extremos; los antecedentes genéticos 6,60% (n=7), las crisis febriles 5,66% (n=6), las malformaciones del sistema nervioso 1,89% (n=2), los tumores cerebrales 2,83% (n=3), traumatismos craneoencefálicos 2,83% (n=3) y las metabolopatías 0,9% (n=1).

Con base en los resultados, el 80,19% (n=85) de los pacientes con epilepsia refractaria presentaron comorbilidades neurológicas y con mayor frecuencia se encuentra la parálisis cerebral infantil (PCI) con el 31,13%(n=33); seguido de los pacientes con retraso cognitivo 18,87% (n=20), los pacientes con retraso cognitivo y motor con el 10,38% (n=11), los trastornos del lenguaje (TEL) con el 9,48% (n=10) y en menor frecuencia también presentan retraso cognitivo con TEL, trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); situaciones que condicionan una peor calidad de vida (gráfica 6).

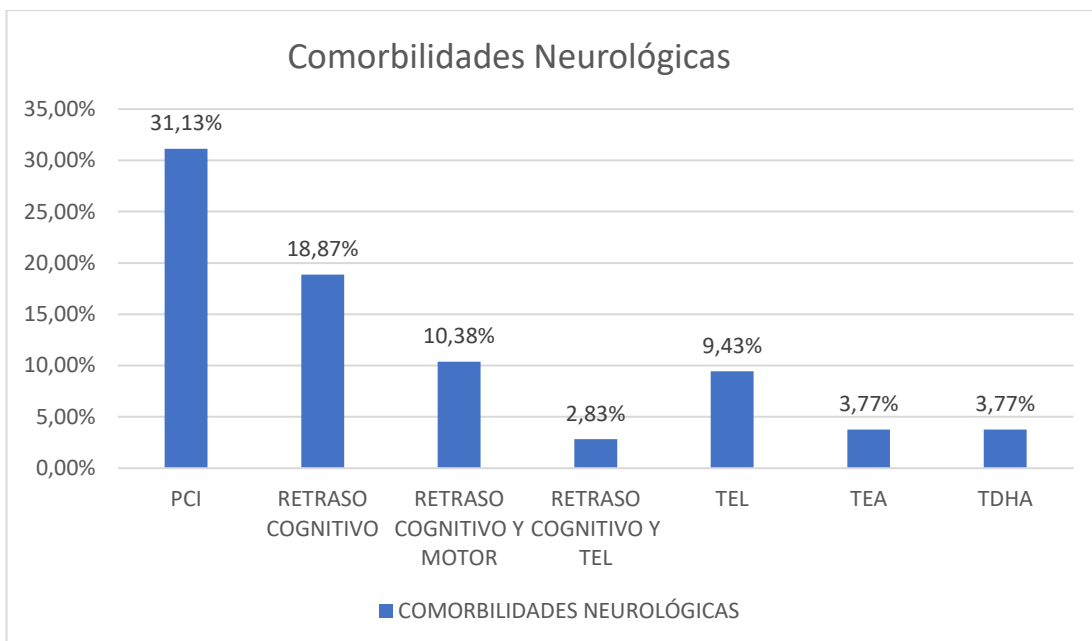


Gráfico 6. Comorbilidades neurológicas en pacientes con Epilepsia refractaria.

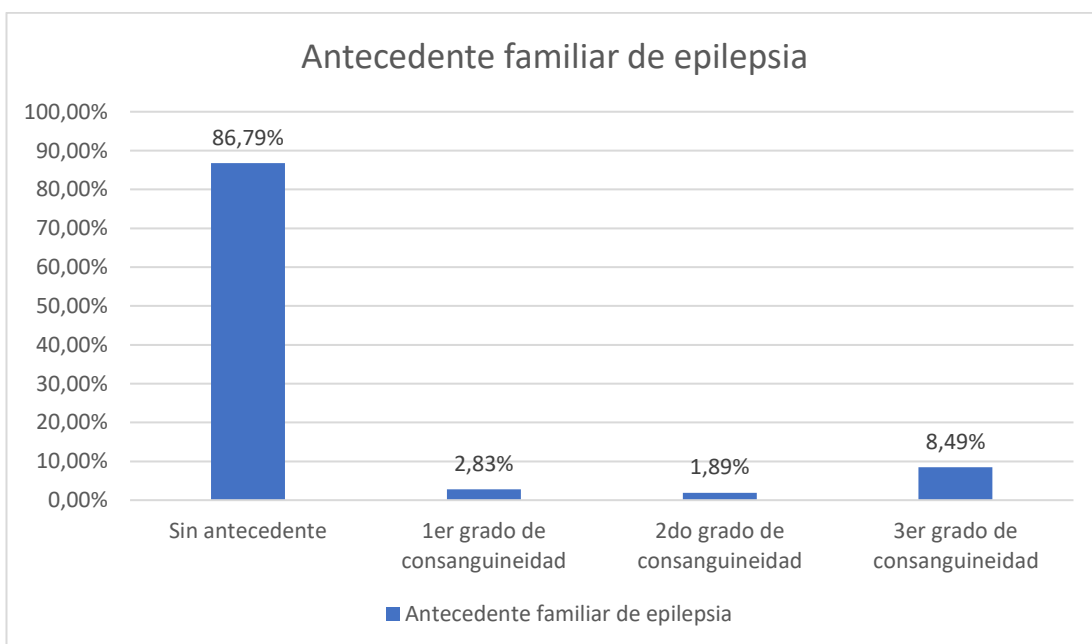


Gráfico 7. Antecedente familiar de epilepsia en los pacientes con epilepsia refractaria.

En el gráfico 7 se representa los antecedentes familiares de epilepsia, determinándose que los familiares de la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria no presentan este tipo de antecedente. Se observa que

el 86,79% (n=92), de los pacientes no presentaron antecedente familiar de epilepsia; sin embargo, 13,21% (n=14) podría tener relación entre la consanguinidad y la aparición de la enfermedad. La mayoría de los familiares con epilepsia correspondía a un familiar de tercer grado de consanguinidad 8,49% (n=9).

Alteraciones electroencefalográficas

La investigación resalta la complejidad y la heterogeneidad de las alteraciones electroencefalográficas en pacientes con epilepsia refractaria. Estas observaciones pueden guiar la evaluación clínica y la toma de decisiones terapéuticas, ya que cada paciente puede presentar patrones de descargas únicos que requieren un abordaje individualizado. Entre las características que se describen se encuentran la localización de las descargas epilépticas, y el patrón de descargas epilépticas interictales.

En el presente trabajo, 102 pacientes presentaron electroencefalograma estándar patológico y 4 fueron normales, en ellos el estudio se complementó con video electroencefalograma prolongado en el que se confirmó la presencia de alteración.

En cuanto a la localización de las descargas epilépticas interictales se puede observar en el gráfico 8, que la mayoría de las descargas son generalizadas, ya sea con generalización desde un principio o con generalización secundaria, característica de gran importancia porque demuestra la complejidad de la epilepsia y por lo tanto su difícil control. Es así como, el 51,88% (n=55) presentó descargas epilépticas generalizadas, el 4,72% (n=5) presentó descargas que iniciaron como focales pero que posteriormente se generalizaron y el 3,78% (n=4) presentaron descargas que iniciaron como multifocales que posteriormente también se generalizaron. Tan solo el 21,70% (n=23) de los pacientes presentaron descargas focales, el 15,09% (n=16) descargas multifocales y el 2,83% (n=3) descargas en un solo hemisferio que no se generalizaron.

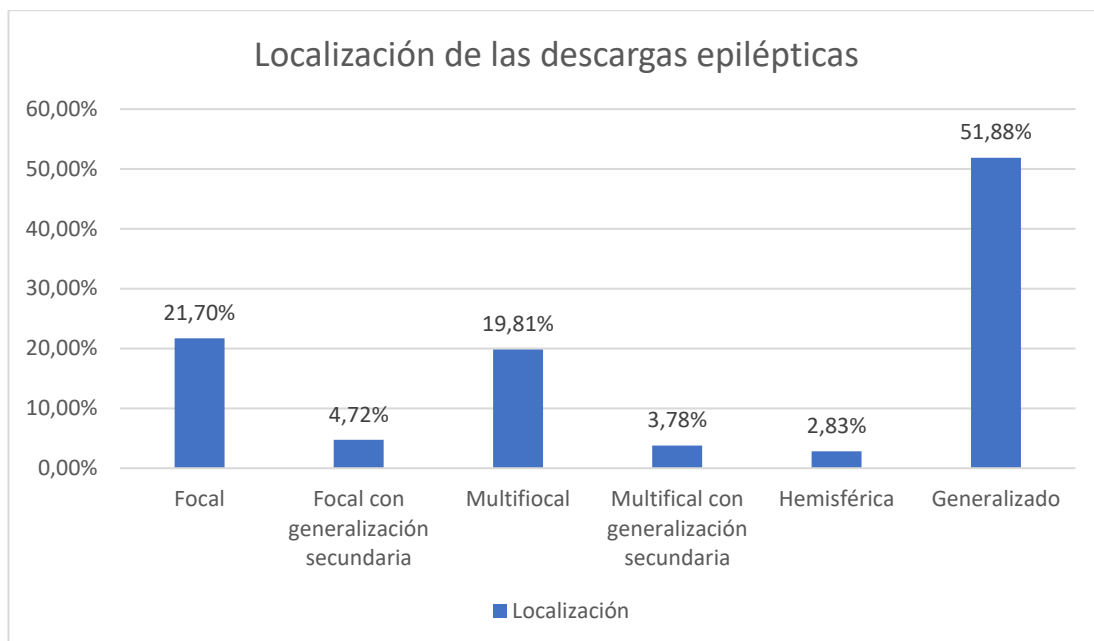


Gráfico 8. Localización de descargas epilépticas interictales de los pacientes con Epilepsia refractaria.

Tabla 8. Patrones electroencefalográficos de los pacientes con epilepsia refractaria

| Patrones electroencefalográficos | Frecuencia | % |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Brote-supresión | 7 | 6,60% |
| Enlentecimiento de actividad de fondo con paroxismos epileptiformes | 6 | 5,67% |
| Enlentecimiento de actividad de fondo en un hemisferio | 2 | 1,89% |
| Hipsarritmia | 21 | 19,81% |
| Paroxismos epileptiformes alternados con periodos de atenuación de voltaje | 7 | 6,60% |
| Paroxismos epileptiformes con actividad de fondo aceptable para su edad | 63 | 59,43% |
| TOTAL | 106 | 100% |

En la tabla 8, se expresan los patrones electroencefalográficos más comunes en los pacientes con epilepsia refractaria donde se puede observar que el 59,43% presentó alteraciones electroencefalográficas tipo paroxismos epileptiformes con actividad de fondo aceptable para su edad, seguido de la hipsarritmia con un 19,81%, este último patrón típico de los pacientes con síndrome de West.

Estudios de neuroimagen

Del total de 106 pacientes que conforman la muestra de estudio, la mayoría de ellos, el 89,62%(n=95) de los casos presentaron lesiones cerebrales evidentes en resonancia cerebral; en 23 de ellos la lesión cerebral se confirmó también con PET-SCAN. Tan solo el 10,38% (n=11) de los pacientes presentaron una neuroimagen sin alteraciones y de ellos 2 pacientes complementaron su abordaje con estudio de PET-SCAN en donde se determinó lesión cerebral. Los 9 pacientes restantes con neuroimagen normal no tienen antecedentes patológicos personales, por lo cual se podría sospechar que el origen de la epilepsia sea genético; sin embargo, para fines prácticos sería fundamental que se realicen el estudio de PET-SCAN.



Gráfico 9. Pacientes con epilepsia refractaria según estudios de neuroimagen

Tabla 9. Alteraciones encontradas en estudio de neuroimagen de los pacientes con epilepsia refractaria.

| ETIOLOGÍA | | % | LESIÓN | N° | |
|------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---|
| <i>ESTRUCTURAL</i> | Encefalopatía hipóxico-isquémica | 37,89% (36) | Atrofia cortico subcortical | 9 | |
| | | | Encefalomalacia y gliosis | 9 | |
| | | | Esclerosis mesial temporal con gliosis hipocampal | 8 | |
| | | | Leucomalacia, gliosis, agenesia del cuerpo calloso | 4 | |
| | | | Displasia cortical, gliosis, hidrocefalia | 3 | |
| | | | Atrofia cortical, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso | 2 | |
| | | | Leucodistrofia | 1 | |
| | Prematuridad | 9,47% (9) | Agenesia del cuerpo calloso e hidrocefalia | 4 | |
| | | | Atrofia cortical | 2 | |
| | | | Cavidad porencefálica | 1 | |
| | | | Displasia cortical e Hidrocefalia | 2 | |
| | Malformaciones congénitas del sistema nervioso | 14,74% (14) | Displasia cortical | 4 | |
| | | | Displasia cortical, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia | 2 | |
| | | | Polimicrogiria | 2 | |
| | | | Malformación arteriovenosa e hidrocefalia | 1 | |
| | | | Esquizoencefalia y atrofia cortical | 1 | |
| | | | Angioma cavernoso del cíngulo | 1 | |
| | | | Múltiples quistes cerebrales e hidrocefalia | 1 | |
| | | | Plagiocefalia | 1 | |
| | | | Colpocefalia, gliosis y Agenesia del cuerpo calloso | 1 | |
| | Tumores cerebrales | 3,16% (3) | Tumor temporal, Encefalomalacia y gliosis | 3 | |
| | Trauma cráneo encefálico | 3,16% (3) | Gliosis | 1 | |
| | | | Gliosis y Encefalomalacia | 1 | |
| Gliosis y porencefalia | | | 1 | | |
| <i>GENÉTICO</i> | Sd. Down | 8,42% (8) | Atrofia cortical. Agenesia del cuerpo calloso | 1 | |
| | Sd. de Dravet Tay Sach Sd. de Rett | | Atrofia corticosubcortical, Encefalomalacia, gliosis | 1 | |
| | | | Atrofia cortical y subcortical | 2 | |
| | | | Leucodistrofia | 1 | |
| | Esclerosis tuberosa | | 1 | Atrofia cortical y Agenesia del cuerpo calloso | 1 |
| | Sd. de Aicardi | | 1 | hamartomas subependimarios, tubérculos corticales y quistes parenquimatosos | 1 |
| | | | 1 | Atrofia cortical y Agenesia del cuerpo calloso | 1 |
| Encefalitis viral | | Encefalomalacia y gliosis | 3 | | |

| | | | | |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|-----------|
| <i>INFECCIOSO</i> | Meningitis viral/bacteriana | 21,06% (20) | Esclerosis mesial temporal | 1 |
| | | | Atrofia cortico subcortical | 1 |
| | | | Hemiatrofia cerebral + hidrocefalia | 2 |
| | | | Leucomalacia+ atrofia cortical | 1 |
| | | | Atrofia cortico subcortical | 1 |
| | | | Gliosis | 3 |
| | Toxoplasmosis congénita | | Calcificaciones + hidrocefalia | 1 |
| | | | atrofia cortico subcortical | 2 |
| | | | Gliosis | 1 |
| | Infección congénita por chikunguña Infección congénita por CMV Dengue con compromiso neurológico | | Atrofia cortico subcortical | 2 |
| | | | Calcificaciones + hidrocefalia | 1 |
| | | | Encefalomalacia y gliosis | 1 |
| <i>METABÓLICO</i> | Galactosemia | 1,05% (1) | Gliosis | 1 |
| <i>INMUNOLÓGICO</i> | Encefalitis de Rasmussen | 1,05% (1) | Atrofia de Sustancia Blanca de un hemisferio | 1 |
| TOTAL | | | | 95 |

La tabla 9 proporciona información detallada sobre la distribución de las alteraciones de neuroimagen encontradas, distribuidas según su etiología. Entre las alteraciones estructurales, las más frecuentes fueron las relacionadas con secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) que representaron el 37,89% de los casos (n=36), de las cuales destacan la atrofia cortico subcortical (n=9), encefalomalacia más gliosis (n=9) y la esclerosis mesial temporal con gliosis hipocampal (n=8). Le siguen en frecuencia las alteraciones relacionadas a antecedentes infecciosos 21,06% (n=20), cuyas alteraciones en neuroimagen más frecuentes son la encefalomalacia más gliosis (n=4) y atrofia cortico subcortical (n=5). Otro grupo importante de pacientes presentó alteraciones estructurales relacionadas a malformaciones congénitas del sistema nervioso 14,74% (n=14), de las cuales destaca la displasia cortical (n=4). En menor frecuencia se encuentran las alteraciones estructurales relacionadas a prematuridad 9,47% (n=9), las alteraciones relacionadas a patologías genéticas 8,42%(n=8), tumores cerebrales 3,16%

(n=3), trauma craneo encefalico 3,16% (n=3), patologia metabolica 1,05% (n=1) e inmunologica 1,05% (n=1).

Tabla 10. Tipo de epilepsia y síndromes epilépticos

| Tipo de epilepsia | N° | % |
|---------------------------------------------------|------------|---------------|
| Epilepsia focal | 35 | 33,02% |
| Epilepsia generalizada | 44 | 41,51% |
| Epilepsia focal y generalizada (combinada) | 27 | 25,47% |
| TOTAL | 106 | 100% |
| Síndromes epilépticos | | |
| Síndrome de West | 22 | 20,75% |
| Encefalitis de Rasmussen | 1 | 0,94% |
| Síndrome de Lennox Gaustaut | 7 | 6,60% |
| Síndrome de West que evoluciona a Lennox Gaustaut | 4 | 3,77% |
| Encefalopatía infantil precoz | 7 | 6,60% |
| Síndrome de Dravet | 2 | 1,89% |
| Epilepsia Rolándica Atípica | 1 | 0,94% |
| TOTAL | 44 | 41,49% |

En el análisis clínico de un paciente con epilepsia refractaria, con ayuda de los estudios complementarios se debe determinar el tipo de epilepsia y de ser posible el síndrome epiléptico. En la tabla 10, se clasifican los pacientes según el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico. La mayoría de los pacientes presenta epilepsia de tipo generalizado constituyendo el 41,51%, seguidos por los pacientes con epilepsia focal 33,02% y otro grupo de pacientes cuya epilepsia es de tipo combinada que corresponden al 25,47%. Respecto a los síndromes epilépticos se logró identificar 44 pacientes (41,49%), siendo el más frecuente el síndrome de West que constituyó el 20,75%, seguido del síndrome de Lennox Gaustaut (6,60%) y Encefalopatía infantil precoz (6,60%).

En los ejes de clasificación actual de la ILAE 2017 se incluye también el diagnóstico etiológico de la epilepsia, el cual se consigue luego de analizar los antecedentes de los pacientes, la semiología de las crisis epilépticas, los hallazgos en estudios complementarios de neuroimagen, electroencefalograma e incluso los estudios genéticos. En la gráfica 10 se ha clasificado a los pacientes con epilepsia refractaria según el origen de esta, en donde podemos observar que el origen más frecuente son las alteraciones estructurales 64,15% (n=68), seguidos por las epilepsias de origen infeccioso 17,92% (n=19), las de origen desconocido 7,55% (n=8) que son básicamente los pacientes sin antecedentes relevantes con neuroimagen normal, cuyo estudio genético o neuroimagen funcional está pendiente. La epilepsia de etiología genética constituye 7,55% (n=8), metabólico e inmunitario que corresponde a 1 paciente cada una (0,94%).

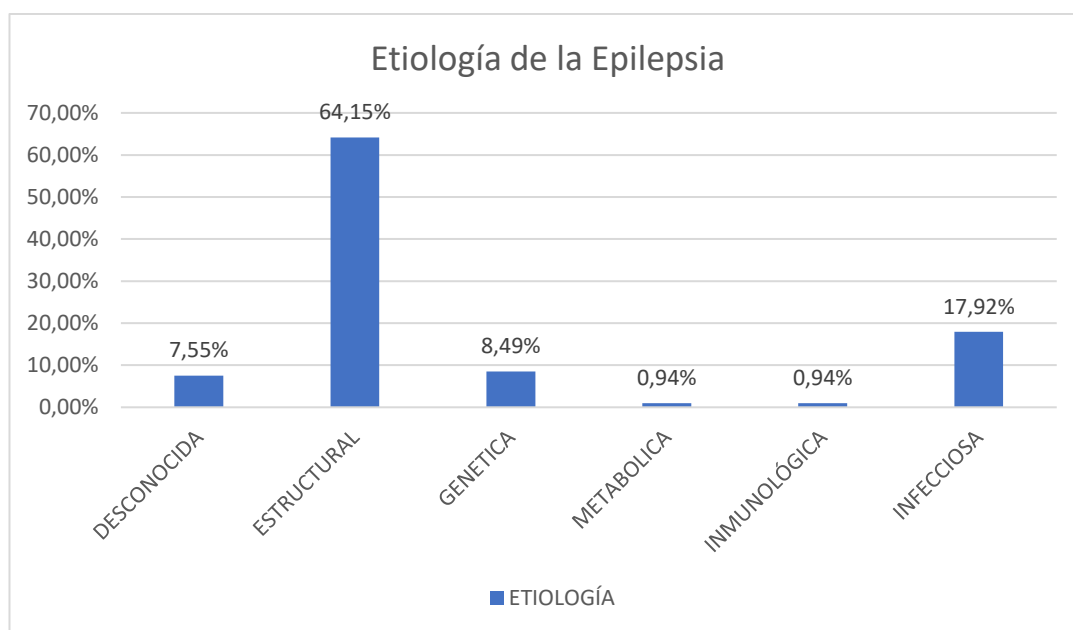


Gráfico 10. Diagnóstico etiológico de los pacientes con epilepsia refractaria

Tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria

A continuación, se describen los diferentes tipos de tratamiento farmacológico utilizados por los pacientes, así como también otros tratamientos no farmacológicos.

Siguiendo la definición establecida por la ILAE-2017, en el presente estudio se analizó un total de 106 pacientes refractarios a tratamiento farmacológico. La mayoría de ellos, el 52,83% (n=56) fracasaron a un esquema de monoterapia y varios esquemas de politerapia, seguido por el 22,64% (n=24) que fracasaron a 2 o más esquemas de politerapia. Otro grupo de pacientes, el 21,69% (n=23) fracasaron a dos esquemas de monoterapia y varios esquemas de politerapia, mientras que el 2,83% (n=3) fracasaron a dos esquemas de monoterapia; tal como se detalla en la tabla 11.

Tabla 11. Fracaso a fármacos antiepilépticos

| TIPOS DE ESQUEMAS | FRECUENCIA |
|---------------------------------------------------|-------------------|
| Fracaso a 2 esquemas de monoterapia | 2,83% (n=3) |
| Fracaso a 2 esquemas de monoterapia + politerapia | 21,70% (n=23) |
| Fracaso a 1 esquema de monoterapia + politerapia | 52,83% (n=56) |
| Fracaso a 2 o más esquemas de politerapia | 22,64% (n=24) |
| TOTAL | 100% (106) |

En el gráfico 11 se expresa los tipos de esquemas farmacológicos antiepilépticos utilizados por estos pacientes, donde se puede evidenciar que el esquema de politerapia (304) fue el más frecuente, versus los esquemas de monoterapia que corresponden a 109. De los esquemas combinados, el más utilizado fue la combinación de 2 fármacos (biterapia), con un total de 149.

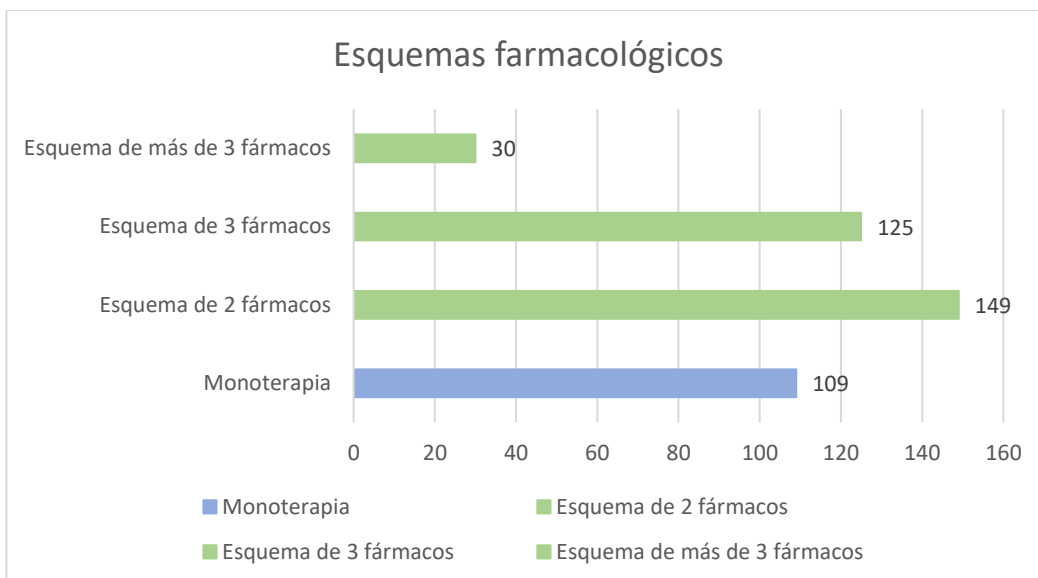


Gráfico 11. Tipos de esquemas farmacológicos utilizados en los pacientes con epilepsia refractaria

El gráfico 12 demuestra los fármacos utilizados como monoterapia en el tratamiento inicial del 78,30% (n=83) de los pacientes con epilepsia refractaria, evidenciando que, de 109 esquemas terapéuticos, el fármaco antiepiléptico más utilizado fue ácido valproico (VAP) 35,77% (n=39). Otros fármacos que le siguen en frecuencia son levetiracetam (LVT) 24,78% (n=27), oxcarbazepina (OXC) 14,68% (n=16) y fenitoína (DFH) 14,68% (n=16).

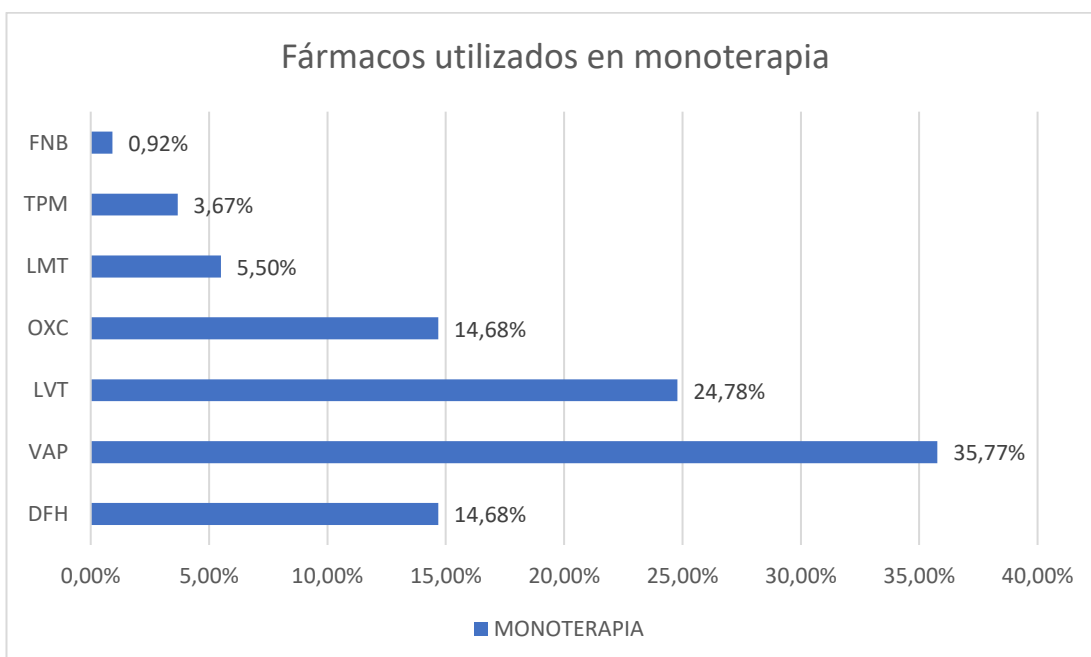


Gráfico 12. Tratamiento con monoterapia en los pacientes con epilepsia refractaria

El tratamiento con esquema de dos fármacos se observa en el gráfico 13, en el cual se muestra que, de 149 esquemas de biterapia, la combinación más frecuentemente utilizada en estos pacientes es el ácido valproico más levetiracetam (VAP+LVT) 30,87% (n=46), seguido por levetiracetam más lamotrigina (LVT+LMT) 12,75% (n=19) y fenitoína más ácido valproico (DFH+VAP) 10,74% (n=16). En el ítem de otros se incluye la combinación de lamotrigina más carbamazepina, levetiracetam más clobazam, topiramato más lamotrigina, ácido valproico más fenobarbital, ácido valproico más lacosamida, levetiracetam más vigabatrina, levetiracetam más carbamazepina, levetiracetam más lacosamida y carbamazepina más clobazam.

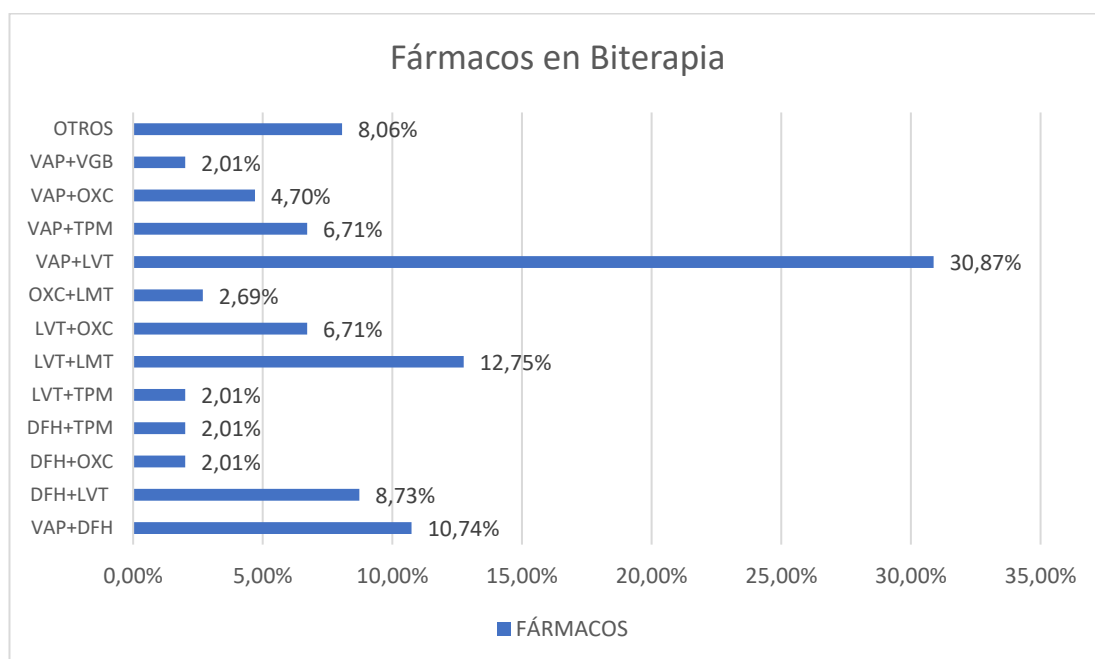


Gráfico 13. Tratamiento con combinación de dos fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria

En la gráfica 14 se describe los esquemas farmacológicos combinados de 3 fármacos más frecuentemente utilizados, en donde se determinó que, de los 125 esquemas, la combinación más frecuente es ácido valproico, levetiracetam y lamotrigina (VAP+LVT+LMT) 17,6% (n=22); seguido de fenitoína más ácido valproico más levetiracetam (DFH+VAP+LVT) 14,4% (n=18) y ácido valproico más levetiracetam más topiramato (VAP+LVT+TPM)

10,4% (n=13). Así mismo se puede evidenciar que 36 de los esquemas utilizados corresponden a otras combinaciones menos frecuentes, ejemplo de ello son: levetiracetam más topiramato más clobazam, ácido valproico más lamotrigina más vigabatrina, ácido valproico más oxcarbazepina más lamotrigina, entre otros. Así mismo en la terapia combinada de dos pacientes se incluyó como fármaco antiepiléptico al Cannabis, cuyo uso terapéutico en Ecuador es permitido desde el año 2019 (96).

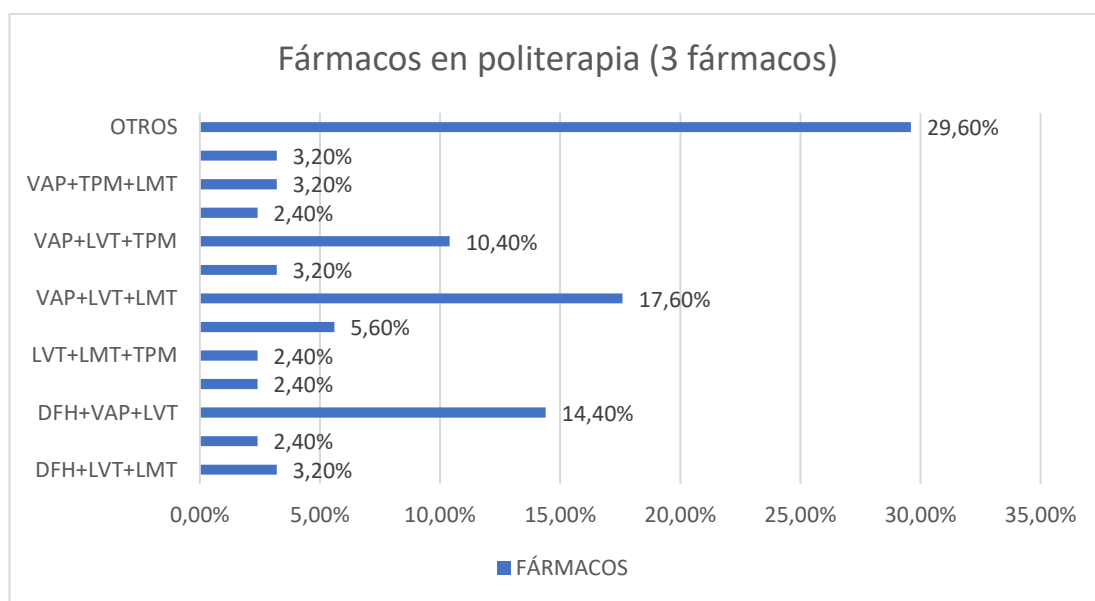


Gráfico 14. Tratamiento con combinación de tres fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria

En el gráfico 15 se puede evidenciar que de los 30 esquemas combinados de más de tres fármacos, el más frecuentemente utilizado fue la combinación de ácido valproico, levetiracetam, lacosamida y clobazam (VAP+LVT+LCM+CBL) 16,66% (n=5), seguido por fenitoína, ácido valproico, levetiracetam y clobazam (DFH+VAP+LVT+CBL) 13,33% (n=4) y ácido valproico, levetiracetam, topiramato y clobazam (VAP+LVT+TPM+CBL) 10% (n=3).

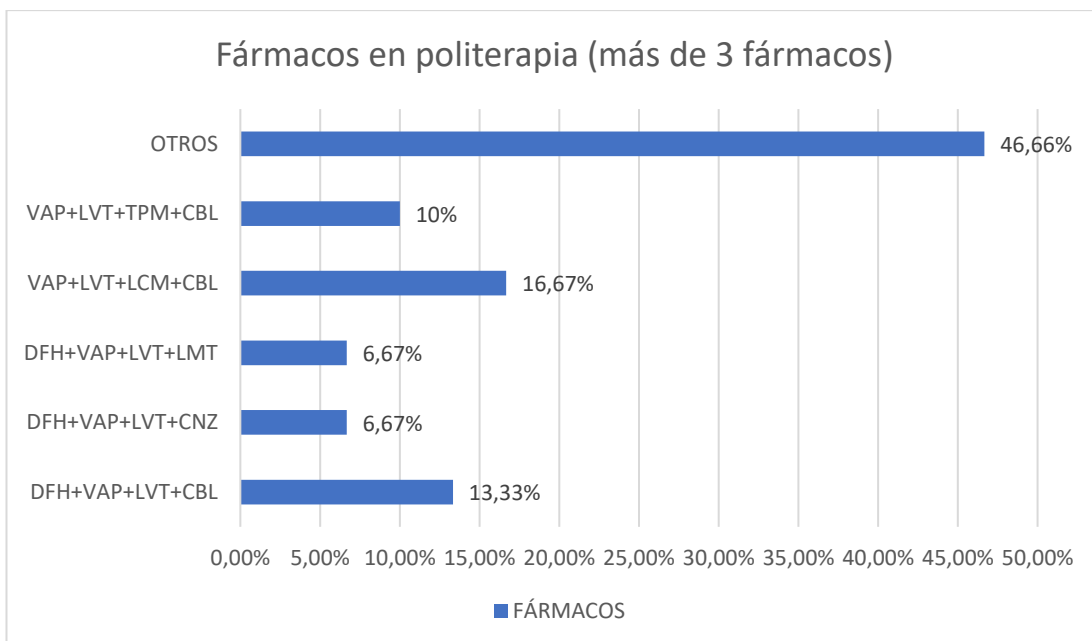


Gráfico 15. Tratamiento con combinación de más de tres fármacos en los pacientes con epilepsia refractaria

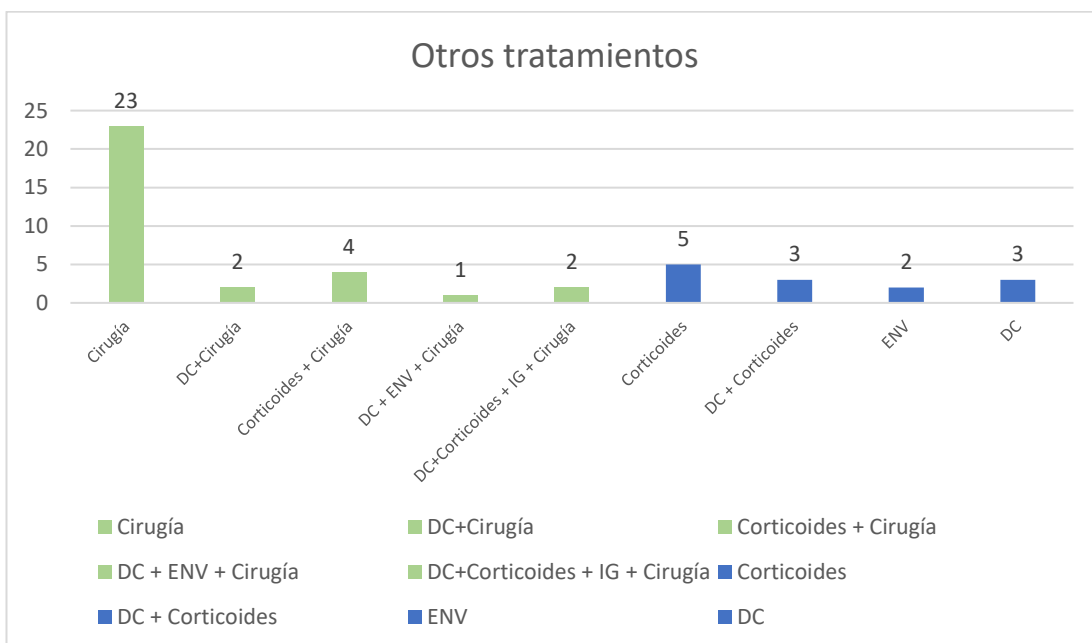


Gráfico 16. Otros tratamientos en los pacientes con epilepsia refractaria

Además del tratamiento con fármacos antiepilépticos, 45 pacientes (42,45%) recibieron otros tipos de tratamientos como cirugía, dieta cetogénica (DC), corticoides, inmunoglobulinas (IG) y estimulación del nervio vago (ENV), solos

o combinados. Treinta dos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y en 7 de ellos se asoció alguno o varios de los tratamientos mencionados.

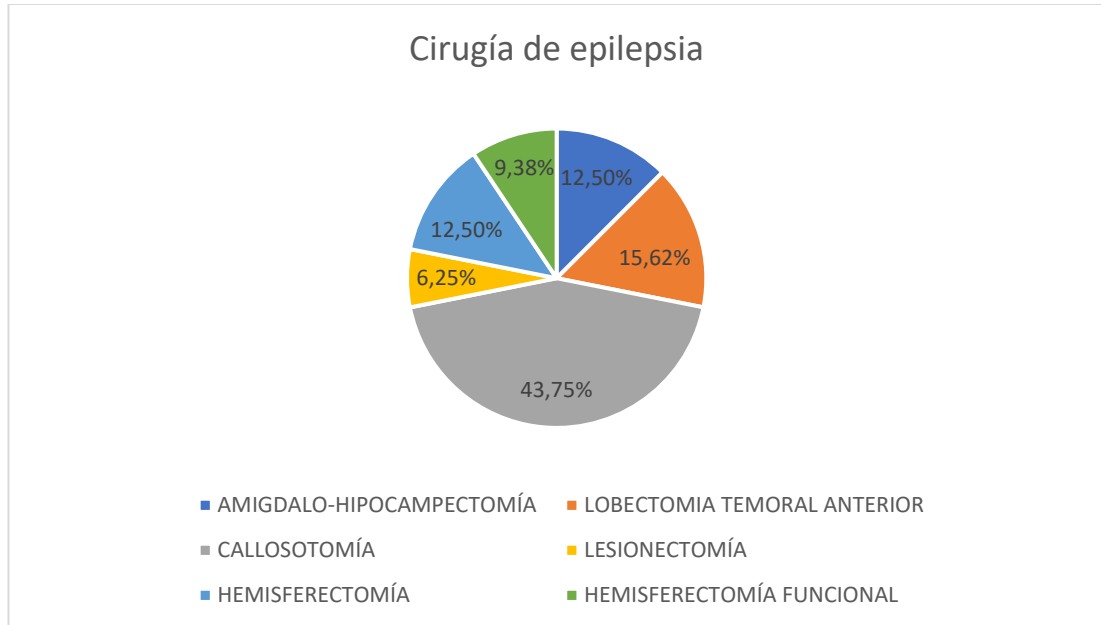


Gráfico 17. Cirugía de epilepsia en pacientes con epilepsia refractaria

En el gráfico 17 se representa los tipos de cirugías de epilepsia realizados en los pacientes de este estudio. En la mayoría de ellos 43,75% (n=14) se realizó callosotomía, cirugía paliativa que básicamente consiste en la desconexión entre los dos hemisferios cerebrales. Le siguen en frecuencia la lobectomía temporal anterior 15,62% (n=5), hemisferectomía y amigdalohipocampectomía con el 12,5% (n=4) cada una, hemisferectomía funcional 9,38% (n= 3) y lesionectomía 6,25% (n=2).

Análisis de asociación estadística

Tabla 12. Relación entre alteraciones en neuroimagen y alteraciones electroencefalográficas con el desarrollo de epilepsia refractaria.

| Valor de P Estadística para una muestra | | | | |
|------------------------------------------------|-----|-------|------------------|----------------------|
| | N | Media | Desv. Desviación | Desv. Error promedio |
| Alteraciones en neuroimagen | 95 | 1,10 | ,306 | ,030 |
| Alteraciones electroencefalográficas | 106 | 1,04 | ,191 | ,019 |

| Variab | | % | t | Valor p |
|--------------------------------------|--------------|---------------|----------|----------------|
| Alteraciones en neuroimagen | Estructural | 68,42% (n=65) | 8,172 | 0,000 |
| | Genético | 8,42% (n=8) | 5,789 | 0,000 |
| | Infecioso | 21,06% (n=20) | 7,947 | 0,000 |
| | Metabólico | 1,05% (n=1) | 1,918 | 0,58 |
| | Inmunológico | 1,05% (n=1) | 1,918 | 0,58 |
| Alteraciones electroencefalográficas | Patológico | 100% (n=106) | 6,600 | 0,000 |
| | Normal | 0% (n=0) | 5,695 | 0,000 |

En la tabla 12 se expone el análisis estadístico determinando el valor de P para una muestra. Un valor p de 0.000 entre las alteraciones en neuroimagen estructurales, genético e infeccioso y las alteraciones electroencefalográficas encontradas, indican la probabilidad de estar asociadas con el desarrollo de epilepsia refractaria. Esto sugiere que las diferencias observadas no son aleatorias, lo que respalda la existencia de una relación significativa entre estas variables.

Estos resultados demuestran que tanto las alteraciones electroencefalográficas como las de neuroimagen están asociadas de manera

estadísticamente significativa con el desarrollo de epilepsia refractaria. Esto implica que la relación observada no se debe al azar y es lo suficientemente fuerte como para considerarse significativa en el contexto del estudio.

4.2 Discusión

En el presente trabajo, de 1099 pacientes con diagnóstico de epilepsia, se determinó que 131 (11.9%) de ellos reúnen criterios de epilepsia refractaria; sin embargo, finalmente se trabajó con 106 pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Según los resultados de este estudio la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria fueron hombres con el 63,2% mientras que las mujeres representan el 36,8%. Nuestra población de estudio principalmente estuvo conformada por adolescentes y escolares; sin embargo, la mayoría debutó tempranamente, el 32,06% lo hizo en la etapa de lactante menor, 21,7% en edad preescolar y 17,9% en la etapa de lactante mayor. Similar a estos resultados en el estudio de Rozo Hernández (97) se reporta que la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria fueron de sexo masculino con el 61,4%. En la publicación de Pérez Annelis (21) se reportó que el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre seis a nueve años (37,7%); seguido por los adolescentes con el 31,8%, siendo el sexo masculino el más afectado con el 50,7% y la edad de debut en la mayoría de sus pacientes también fue en los primeros años de vida, en etapa de lactantes 53,6 %. Así mismo, en el trabajo de tesis de Conejo Moreno (98) se determinó que el debut epiléptico en estos pacientes fue a temprana edad, siendo antes del año en el 60% de los casos, con una media de 2,3 años \pm 3. Esta información es relevante, ya que puede indicar la necesidad de una detección temprana y un enfoque especializado en el tratamiento de la epilepsia refractaria en esta etapa del desarrollo.

Con respecto a la semiología de las crisis epilépticas; y de acuerdo con la actualización del 2017 de la ILAE, en varios estudios se determinó que la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria presentan crisis de inicio generalizado; en el estudio de Pérez Rodríguez (21) se describe que el 75,4% de los pacientes presentaron crisis de inicio generalizado, mientras que el 24,6% presentaron crisis de inicio focal. Así mismo en el estudio de Delgado Ríos (99) se determinó que la mayoría de los pacientes presentaron crisis de inicio generalizado con el 54,4%, el 24,3% presentó crisis focales y el 21,4% presentó tanto crisis focales como generalizadas. En este trabajo también se

determinó que las crisis más frecuentes fueron las de inicio generalizado con el 44,35%, seguido de las crisis de inicio focal con el 34,90%, el 18,86% de los pacientes presentó crisis tanto de inicio focal como generalizado y el 1,86% de pacientes presentó crisis indeterminadas.

Con relación a la frecuencia de las crisis, se pudo determinar que la mayoría de los pacientes, 63,21%, experimentaron crisis a diario, con una media estimada de 15 a 20 eventos por día; el 28,3% presentaron crisis semanales con frecuencia de 2 a 3 por semana y el 8,49% de forma mensual, con eventos de 1 a 2 por mes. Estos datos son similares a los hallazgos reportados en el estudio de Conejo Moreno (98), donde la mayoría de los pacientes presentaron crisis diarias 33,3%, mensuales 30%, semanales 20% y ningún paciente presentó control total de crisis en el momento del estudio. Así mismo, en otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Perú (99), se determinó que la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria presenta crisis todas las semanas 27,2% con una media de 1-6 por semana, mientras que el 16,5% presentan crisis a diario y el 15,5% presentan crisis mensuales con una media de 1-3 por mes. Estos datos revelan que los pacientes con epilepsia refractaria presentan crisis muy frecuentes, lo que podría afectar tanto neurodesarrollo como sus actividades diarias.

La identificación de los antecedentes patológicos personales es importante para establecer el origen de la epilepsia y comprender mejor los factores de riesgo en esta población. En el presente estudio se determinó que la mayoría de los pacientes 84,91% presentan antecedentes patológicos personales, entre los cuales destacan la encefalopatía hipóxico-isquémica 46,23% y los antecedentes infecciosos 18,87%. Otros antecedentes son la prematuridad 15,09%, especialmente los prematuros extremos; los antecedentes genéticos 6,60%; las crisis febriles 5,66% y con menor frecuencia se menciona a los tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas del sistema nervioso y por último las metabolopatías como la galactosemia. Estos hallazgos resaltan el impacto de las secuelas hipóxico-isquémicas, las infecciones del sistema nervioso y de la prematuridad en la refractariedad a tratamiento en la población estudiada. En otros estudios, como el de Conejo Moreno (98) se identificó que los pacientes con epilepsia

refractaria tienen como antecedentes patológicos personales las crisis febriles 16,7%, los síndromes polimalformativo/cromosómicos 10%, accidente cerebrovascular 10%, encefalitis herpética 3,3% y enfermedad neurocutánea 3,3%. En el estudio de Delgado Ríos (99) se determinó que el 15,5% de ellos presentó crisis febriles, el 30,1% antecedentes de hipoxia perinatal y 62,1% antecedentes de trauma craneoencefálico.

Así mismo en varios estudios se habla de las comorbilidades neurológicas que presentan los pacientes con epilepsia refractaria. En la tesis doctoral de Conejo Moreno (98) se reporta que la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria presentaron comorbilidades neurológicas, como retraso psicomotor/retraso mental en el 86,7%, déficit de atención e hiperactividad en el 30%, PCI 30%, trastornos del sueño 26,7% y trastorno del espectro autista 10%. En el estudio realizado por Delgado Ríos (99) se determinó que el 26,2% presentó retraso motriz, el 28,2% presentó comorbilidades psiquiátricas y el 65% retraso mental. Similar a lo expuesto, en el presente estudio se determinó que el 80,19% de los pacientes presentaron comorbilidades neurológicas, siendo las más frecuentes la PCI con el 31,13%; seguido de los pacientes con retraso cognitivo 18,87%, retraso cognitivo y motor con el 10,38%, TEL con el 9.48% y en menor frecuencia se registró retraso cognitivo con trastorno del lenguaje, trastorno del espectro autista y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; situaciones que condicionan una peor calidad de vida.

Otra variable investigada en varios estudios son los antecedentes familiares de epilepsia y con respecto a ellos en este trabajo se determinó que la mayoría de los pacientes, 86,79%, no tiene antecedentes familiares de epilepsia, dato que sugiere que los antecedentes familiares no podrían exactamente implicar riesgo para que la epilepsia sea de difícil control. Similar a estos resultados en el estudio de Pérez Rodríguez (21) se determinó que el 75,4% no presentaron antecedentes familiares de epilepsia, y en aquellos que sí tenían familiares epilépticos la mayoría fueron de segundo grado de consanguinidad. En el estudio de Rozo Hernández (97) se reporta que el 26,2% tienen antecedentes familiares de epilepsia y de ellos la mayoría son de segundo grado de consanguinidad. Con estos resultados se podría decir que los

antecedentes familiares de epilepsia no constituyen un factor de riesgo relevante para farmacorresistencia.

Una vez caracterizada clínicamente la epilepsia refractaria es importante comprender las alteraciones más comunes en los estudios complementarios de electroencefalograma y de neuroimagen.

Los hallazgos en el electroencefalograma pueden ser útiles para futuras investigaciones que busquen entender mejor los mecanismos electrofisiológicos de la epilepsia refractaria para poder desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas. En el presente estudio se investigó esta variable determinando que el 96,23% de los pacientes presentaron electroencefalogramas estándar patológicos, mientras que tan solo el 3,77% fueron normales, pero que al estudiarse con un video electroencefalograma se detectó la alteración eléctrica.

Se determinó que la mayoría de las descargas son de localización generalizada, ya sea con generalización desde un principio o con generalización secundaria, característica de tal importancia porque demuestra la complejidad de la epilepsia y por lo tanto su difícil control. Es así como, el 51,88% presentó descargas epilépticas generalizadas, el 4,72% presentó descargas que iniciaron como focales pero que posteriormente se generalizaron y el 3,78% presentaron descargas que iniciaron como multifocales que posteriormente también se generalizaron; el 21,70% de los pacientes presentaron descargas focales, el 15,09% descargas multifocales y el 2,83% descargas en un solo hemisferio que no se generalizaron. Estos resultados son diferentes a los reportados tanto en el estudio de Conejo Moreno (98) como en el estudio de Cuji Gómez (17) donde se describe que la mayoría de las alteraciones son de localización focal, 62% y 49% respectivamente. Estos datos sugieren que las alteraciones electroencefalográficas en los pacientes con epilepsia refractaria pueden variar en cuanto a su localización y extensión, sin un patrón específico.

Con relación al patrón de descarga epileptiforme en el estudio realizado por Cuji Gómez (17) se determinó que la mayoría de los pacientes presentaron paroxismos epileptiformes con actividad de fondo aceptable para la edad,

siendo entre ellos la punta onda 33%, punta irregular 27% y complejo punta-polipunta 11%.

En el mismo estudio de Cuji Gómez se reportó que tan solo el 2% de los pacientes presentaron un patrón electroencefalográfico relacionado a encefalopatía como es la espiga-onda lenta, mientras que en el presente estudio se determinó que, aunque la mayoría de los pacientes, 59,43%, presentaron paroxismos epileptiformes con actividad de fondo aceptable para su edad, un porcentaje importante, 33,97% (n=36), presentaron patrones electroencefalográficos relacionados a encefalopatías como la hipsarritmia con 19,81%, brote supresión 6,60%, enlentecimiento de actividad de fondo con paroxismos epileptiformes 5,67% y enlentecimiento de actividad de fondo en un hemisferio 1,89%. Estos datos sugieren la existencia de diferentes patrones y características electroencefalográficas en los pacientes con epilepsia refractaria. La identificación y análisis de estos patrones pueden ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, así como para la selección de tratamientos más adecuados para cada paciente.

Los estudios de neuroimagen son importantes para establecer el tipo de epilepsia, el síndrome epiléptico y el diagnóstico etiológico de esta. Los datos presentados de las alteraciones en neuroimagen muestran una variedad de causas posibles de la epilepsia y de su refractariedad. Del total de 106 pacientes que conformaron la muestra de estudio, la mayoría, el 89,62% presentó lesiones cerebrales en la resonancia, y en 23 de ellos se confirmó la lesión cerebral con estudio de PET-SCAN. Tan solo el 10,38% de los pacientes presentaron una neuroimagen normal, pero en 2 de estos, se identificó lesión cerebral con PET-SCAN. Los pacientes con neuroimagen normal no tienen antecedentes patológicos personales, por lo cual se podría sospechar que el origen de la epilepsia sea genético; y se hace necesario completar el abordaje diagnóstico con PET-SCAN y estudio genético.

Las alteraciones estructurales son frecuentes en los pacientes con epilepsia refractaria, en el presente estudio se registraron en el 68,42%, lo que deja ver que las lesiones en el cerebro ya sean secuelas o adquiridas son una característica importante en los pacientes con refractariedad a tratamiento. Las alteraciones estructurales estuvieron relacionadas principalmente a

secuelas de EHI (37,89%) como la atrofia cortico subcortical, encefalomalacia con gliosis y la esclerosis mesial temporal con gliosis hipocampal. Otras alteraciones estructurales observadas estuvieron relacionadas a malformaciones del sistema nervioso (14,74%) como la displasia cortical. Las alteraciones cerebrales relacionadas con antecedentes infecciosos corresponden al 21,06% y los hallazgos más frecuentes fueron la encefalomalacia con gliosis y la atrofia cortico subcortical. En menor frecuencia se encuentran las alteraciones estructurales relacionadas a prematuridad, patologías genéticas, tumores cerebrales y el trauma cráneo encefálico.

El estudio de Rozo Hernández (97) reportó resultados similares en cuanto a las alteraciones cerebrales en la neuroimagen, el 58,6% de los pacientes presentaron alteraciones en la resonancia magnética y de estos el 19% presentó más de una lesión sin especificación, el 11% displasia cortical, el 6,2% atrofia focal y el 1% esclerosis mesial hipocampal. En el estudio de Sanabria Castro (100) sobre caracterización de pacientes con epilepsia refractaria se determinó que la mayoría presentó alteraciones en la neuroimagen, de los cuales el 43,8% correspondía a esclerosis temporal mesial, el 3,8% presentó gliosis, el 2,5% atrofia del hipocampo, el 6,3% trastornos migracionales, el 18,8% patología dual y el 8,8% otras alteraciones. En el estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín (17) se determinó que las lesiones cerebrales más frecuentes en resonancia cerebral de estos pacientes fueron las atróficas en el 15%, seguidas de la encefalomalacia, esquizefalia y la lisencefalia cada una con el 9%. Estos hallazgos condicionan alteración en el funcionamiento normal del cerebro, lo que puede desencadenar la aparición de crisis epilépticas.

Tomando como referencia la clasificación del 2017 de la ILAE, la mayoría de los pacientes se han clasificado como epilepsia generalizada (41,51%), seguida por la epilepsia focal (33,02%) y un grupo importante que se ha clasificado como epilepsia de tipo combinada (25,47%). En cuanto a la clasificación sindrómica, en este estudio se pudo agrupar sindrónicamente a 44 pacientes, de los cuales la mayoría corresponden a Síndrome de West con el 20,75%, seguido del síndrome de Lennox Gaustaut con el 6,66% y la

encefalopatía infantil también con el 6, 66%. En el estudio de Cuji Gómez (17) también se determinaron los síndromes epilépticos, siendo los principales el síndrome de Lennox Gastaut con el 24% y síndrome de West con el 12%. En el estudio de Conejo Moreno (98), los hallazgos fueron diferentes, siendo el síndrome de Dravet el más frecuente con el 13,3%, seguido por el Síndrome de West y síndrome del Lennox-Gastaut 6,7% cada uno.

En los ejes de clasificación actual de la ILAE 2017 se incluye el diagnóstico etiológico de la epilepsia, el cual se consigue luego de analizar el tipo de crisis, los antecedentes de los pacientes, los hallazgos en estudios complementarios de neuroimagen, electroencefalograma e incluso los estudios genéticos. Según el presente estudio el origen más frecuente fue la alteración estructural con el 64,15%, seguido por las epilepsias de origen infeccioso con 17,92% y las de origen desconocido con 7,55% que son básicamente los pacientes sin antecedentes relevantes con neuroimagen normal, cuyo estudio genético o neuroimagen funcional está pendiente. Otras etiologías fueron: genética (7,55%), metabólica e inmunitaria (1 paciente cada una).

Rozo Hernández (97), también reportó que la etiología más frecuente fue la estructural, encontrándose principalmente lesiones relacionadas a secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica con el 11,4 % y las displasias corticales con el 10,5%; sin embargo, en la mitad de su población el origen fue desconocido. En el estudio de Conejo Moreno (98) en cambio se determinó como etiología más frecuente a la genética/cromosómica en el 23,3%, seguido de la causa metabólica con 13,3%. Las alteraciones estructurales relacionadas a malformaciones del desarrollo cortical, infecciones y secuelas hipóxico-isquémicas fueron menos frecuentes con el 10% cada una. Como causas neuro metabólicas se diagnosticaron 2 pacientes, uno con síndrome de Hurler y una niña con déficit de adenilato succinato liasa.

En cuanto al tratamiento, los resultados muestran que el 100% de nuestros pacientes fracasaron a 2 o más esquemas de monoterapia o terapia combinada. La mayoría de ellos, el 52,83% fracasaron a un esquema de monoterapia y varios esquemas de politerapia, seguido por el 22,64% que fracasaron a 2 o más esquemas de politerapia. Otro grupo de pacientes, el 21,69% fracasaron a dos esquemas de monoterapia y varios esquemas de

politerapia y el 2,83% fracasó a dos esquemas de monoterapia. Con esto se evidencia que los esquemas farmacológicos combinados son los más utilizados en el manejo de estos pacientes, siendo más frecuente el esquema de biterapia.

Los fármacos más empleados en monoterapia fueron el ácido valproico (VAP) 35,77%, levetiracetam (LVT) 24,78%, oxcarbazepina (OXC) 14,68% y fenitoína (DFH) 14,68%. Los esquemas combinados de dos fármacos más empleados fueron ácido valproico más levetiracetam (VAP+LVT) 30,87%, levetiracetam más lamotrigina (LVT+LMT) 12,75% y fenitoína más ácido valproico (DFH+VAP) 10,74%. Los esquemas combinados de tres fármacos más empleados fueron ácido valproico, levetiracetam y lamotrigina (VAP+LVT+LMT) 17,6%, fenitoína más ácido valproico más levetiracetam (DFH+VAP+LVT) 14,4% y ácido valproico más levetiracetam más topiramato (VAP+LVT+TPM) 10,4%. Así mismo en estos pacientes se utilizó también esquemas de más de tres fármacos, siendo los más frecuentes la combinación de ácido valproico, levetiracetam, lacosamida y clobazam (VAP+LVT+LCM+CBL) 16,66%, fenitoína, ácido valproico, levetiracetam y clobazam (DFH+VAP+LVT+CBL) 13,33% y ácido valproico, levetiracetam, topiramato y clobazam (VAP+LVT+TPM+CBL) 10%. Es importante destacar que dos de los pacientes de la muestra de estudio incluían en su tratamiento cannabis, droga que es legal en Ecuador con fines médicos.

Con respecto a estos resultados, en el estudio de Cuji Gómez (17) se reporta que el 57,3% de los pacientes recibieron esquema de 2 fármacos, el 22,4% esquema de 3 fármacos y el 2,2% esquema de 4 fármacos; siendo los más utilizados en la terapia combinada el Levetiracetam 27%, Acido Valproico 21% y el menos frecuente fue la Vigabatrina 2%. En el estudio de Conejo Moreno(98) se determinó que el número de fármacos anticonvulsivos utilizados por paciente fue entre $5,87 \pm 2,7$ (aquí se excluyen los FAE de rescate de crisis), de los cuales un tercio de los pacientes se ensayó con 8 fármacos o más. El fármaco más utilizado fue el valproato sódico 93,3%, seguido de levetiracetam 86,7%, clobazam 76,7% y el topiramato en el 63,3%. En el estudio de Roza Hernández (97) se determinó que los fármacos más

empleados en estos pacientes fueron la carbamazepina en 33,3%, seguido por el ácido valproico 29% y el fenobarbital 18,1%.

Otros tratamientos utilizados incluyeron la cirugía, dieta cetogénica (DC) estimulación del nervio vago (ENV), corticoides e inmunoglobulinas (IG), solos o combinados. El 30,18% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, siendo la callosotomía el procedimiento más frecuente (43,75%), seguido de lobectomía temporal anterior 15,62%, hemisferectomía y amigdalohipocampectomía con el 12,5% cada una, hemisferectomía funcional 9,38% y lesionectomía 6,25%.

En el estudio realizado por Conejo Moreno (98) se determinó que el 36,7% de los pacientes recibió otros tipos de tratamientos además del farmacológico. Más de la mitad de este grupo recibió corticoides, un tercio recibió inmunoglobulinas y ninguno recibió tratamiento inmunosupresor. Un paciente con una POCS secundaria a un ACV perinatal fue sometido a cirugía, realizándole una callosotomía. Un poco más de la mitad de estos pacientes fue tratado con dieta cetogénica. En el estudio de Roza Hernández (97) el 13,3% de los pacientes fueron sometidos a cirugía y de ellos al 21,4% les realizaron lobectomía con hipocampectomía, al 17,8% solo lobectomía y al 10,7% lesionectomía por tumores o áreas de gliosis.

De acuerdo con el análisis estadístico realizado, se determinó que tanto las alteraciones electroencefalográficas como las de neuroimagen están asociadas de manera estadísticamente significativa ($p < 0,000$) con el desarrollo de epilepsia refractaria. Esto implica que la relación observada no se debe al azar y es lo suficientemente fuerte como para considerarse significativa en el contexto del estudio.

CONCLUSIONES

- Se determinó que el 11,9% de los pacientes con epilepsia son farmacorresistentes, siendo los hombres los mayormente afectados.
- En cuanto a las características de los pacientes con epilepsia refractaria se determinó que:
 - La edad de debut más frecuente es antes del año
 - Las crisis epilépticas en la mayoría de estos pacientes se presentan a diario.
 - Las crisis epilépticas más frecuentes fueron las de inicio generalizado y de ellas destacan las crisis tónico-clónico generalizadas y los espasmos.
 - Los antecedentes patológicos personales que destacan son la enfermedad hipóxico-isquémica, las infecciones del sistema nervioso, las malformaciones del sistema nervioso y la prematuridad.
 - La mayoría de los pacientes presentaron comorbilidades neurológicas y de ellas las más comunes fueron la parálisis cerebral infantil y el retaso cognitivo-motor.
 - La mayoría de los familiares de los pacientes con epilepsia refractaria no presentaron antecedente de epilepsia.
- Con respecto a las características electroencefalográficas se determinó que:
 - Las alteraciones electroencefalográficas de la mayoría de los pacientes fueron de compromiso generalizado.
 - Los patrones eléctricos más comunes fueron los paroxismos epileptiformes con actividad de fondo aceptable para su edad; sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes también presentaron patrones asociados a encefalopatía.
- Con relación a las alteraciones en neuroimagen se pudo determinar que las lesiones del parénquima cerebral ya sean secuenciales o malformativas, son la principal causa de epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico, destacando la atrofia cortico-subcortical, encefalomalacia con gliosis y la esclerosis mesial temporal con gliosis hipocampal.

- El tratamiento más utilizado en estos pacientes fue la politerapia, sobre todo la combinación de dos fármacos, siendo los medicamentos más empleados el ácido valproico, levetiracetam, oxcarbazepina y fenitoína. Las combinaciones más frecuentes fueron ácido valproico más levetiracetam, levetiracetam más lamotrigina y fenitoína más ácido valproico.
- Se observó otros tratamientos como la cirugía, sobre todo la paliativa; la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago, los corticoides e inmunoglobulinas.
- Con respecto al tipo de epilepsia, la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria corresponden a epilepsia generalizada.
- El síndrome epiléptico más frecuente fue el síndrome de West, seguido por el síndrome de Lennox Gaustaut y la encefalopatía infantil precoz.
- La etiología más frecuente de la epilepsia refractaria fue la estructural, seguida de la infecciosa.
- Tanto las alteraciones electroencefalográficas como las de neuroimagen están asociadas de manera estadísticamente significativa ($p < 0,000$) con el desarrollo de epilepsia refractaria.

RECOMENDACIONES

Queda mucho por hacer en este punto, pero un adelanto importante en este tema sería que todo el personal médico se familiarice y utilice la terminología actualizada de la epilepsia y su clasificación, según el Consenso de la ILAE 2017.

Otro aporte importante en este tema sería codificar un CIE -10 para la epilepsia refractaria, lo que facilitaría la agrupación y seguimiento de este tipo de pacientes.

A nivel hospitalario sería de gran utilidad realizar una historia clínica bien detallada de los pacientes con epilepsia que incluya todas las características clínicas, paraclínicas y terapéuticas necesarias para un análisis adecuado de cada paciente que permita identificar tempranamente los factores de riesgo para la farmacorresistencia, así como también el tratamiento más adecuado.

Como se ha podido observar la mayoría de los pacientes han debutado a edades tempranas, por lo cual sería importante que a los pacientes con antecedentes relevantes o comorbilidades neurológicas desde la primera crisis se les realice un estudio de resonancia cerebral y electroencefalograma prolongado, para poder iniciar oportunamente el tratamiento farmacológico o no farmacológico más adecuado para cada caso.

En aquellos pacientes con estudios no concluyentes debería ampliarse su abordaje diagnóstico con neuroimagen funcional y estudio genético.

Como personal de salud se debe enfatizar en la educación a los padres y cuidadores para que comprendan los riesgos y las consecuencias de las crisis no controladas, desde efectos cognitivos menores hasta retraso mental, autismo y muerte súbita.

Fomentar en padres y/o cuidadores el compromiso en el cumplimiento estricto del tratamiento de los niños con epilepsia para que se pueda tener un panorama claro de la tolerancia medicamentosa, resistencia a medicamentos y adecuado control de crisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher R, Emde Boas W van, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(10):1701–2.
2. Reyes Ávila AZ. Características demográficas, clínicas, terapéuticas y factores asociados en el paciente pediátrico con diagnóstico de Epilepsia, experiencia en un tercer nivel de atención, Hospital Central Sur de Alta especialidad. [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2022. Available from: <http://132.248.9.195/ptd2022/octubre/0831762/Index.html>
3. Ngugi A, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander J, Newton C. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):883–90.
4. Espinosa C, Toledano R, Aledo Á, García I, Gil A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. 2018 [cited 2023 Jun 23]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
5. Soto Chávez V, Ceja Moreno H, Soto Mancilla L, Pérez Rulfo D. Perfil epidemiológico de los niños con epilepsia. *Archivos de Investigación Pediátrica de México*. 2000;2.3(11):31–6.
6. Serrano Martín J. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plasticidad y Restauración Neurológica*. 2004;3(1 y 2):39–43.
7. Cruz Alcalá L, Vázquez Castellanos J. Prevalencia de algunas enfermedades neurológicas en la Ciudad de Tepatitlán, Jalisco, México. *Rev Mex de Neuroci*. 2002;3(2):71–6.
8. Fernández S, Hernández AM. Mortalidad en menores de 15 años por enfermedades no transmisibles. México, 2000-2014. *Bol Med Hosp*

Infant Mex [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Jul 4];72(1):80–3. Available from:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462015000100013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

9. Rozo VM, Izquierdo Á, Álvarez A, Medina C, Rozo M. Descripción de los pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital colombiano de cuarto nivel. *Epilepsia* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 5];25:114–22. Available from: https://www.acnweb.org/acta/acta_2009_25_3_114.pdf
10. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*. 2016 May 1;107:211–9.
11. Sociedad Española de neurología. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2019. *Manual de Práctica clínica en epilepsia* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 23];1–253. Available from: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
12. Kwan P, Schachter S, Brodie M. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep;365:919–26.
13. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Jul 14];9(1):27–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442209703047/fulltext>
14. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jansen F, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Vol. 58, *Epilepsia*. 2017.
15. Janson M, Bainbridge JL. Continuing Burden of Refractory Epilepsy. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Apr 12];55(3):406–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795085/>

16. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* [Internet]. 2012 May 5 [cited 2023 Apr 12];78(20):1548. Available from: [/pmc/articles/PMC3348850/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2348850/)
17. Cuji Gómez J. Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2017-2018 [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/16782>
18. Ochoa-Gómez L, López-Pisón J, Lapresta Moros C, Fuertes Rodrigo C, Fernando Martínez R, Samper-Villagrasa P, et al. Estudio de las epilepsias según la edad de inicio, controladas durante 3 años en una unidad de neuropediatría de referencia regional. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2017 Jan 1;86(1):11–9.
19. Gutiérrez Tirado N. Uso de la dieta cetogénica para el control de convulsiones en niños con epilepsia refractaria. [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12]. Available from: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/150432/Gutierrez_Tirado_Nuria.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Sánchez Díaz T. En niños con epilepsia refractaria, ¿la dieta cetogénica reduce las crisis epilépticas? Universitat de les Illes Balears; 2018.
21. Pérez Rodríguez A, Alonso Carballo J, Díaz Cabote N. Caracterización clínica y epidemiológica de niños epilépticos de difícil control. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 12];7(4):783. Available from: <http://revistamedicasinergia.comhttps://doi.org/10.31434/rms.v7i4.783>
22. Carpio A, Placencia M, Román M, Aguirre R, Lisanti N, Pesantes J. Perfil de la Epilepsia. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2021;10(1):1–8. Available from: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/02/PERFIL-DE-LA-EPILIPSIA-EN-EL-ECUADOR.pdf>

23. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015;30(7):439–46.
24. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil Nagel R, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurologia*. 2015 Sep 1;30(7):439–46.
25. Reséndiz Aparicio JC, Pérez García JC, Olivas Peña E, García Cuevas E, Roque Villavicencio Y, Hernández Hernández M, et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Revista Mexicana de Neurociencia* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 27];20(2). Available from: www.revmexneurociencia.com
26. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 5];55(4):475–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12550>
27. Contreras Arriagada M, Heresi Venegas C, Varela Estrada X. Primera Crisis Epiléptica En Pediatría: Evaluación Clínica Y Manejo. *Revista Pediatrica electrónica*. 2017;14(3):14–22.
28. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross H, Van Emde Boas W, et al. Terminología y conceptos revisados para la organización de las convulsiones y las epilepsias: Informe de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, 2005-2009 [Internet]. Vol. 51, *Epilepsia*. *Epilepsia*; 2010 Apr [cited 2023 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20196795/>
29. Carreño M, Aparicio J, Sierra A, Aceituno A, Pintor L, Bargallò N, et al. Are patients referred for presurgical evaluation drug resistant according to the new consensus definition? A study in a tertiary center. *Epilepsy Res*. 2012 Feb 1;98(2–3):277–80.

30. Tirado Requero P, Alba Jiménez A. Epilepsia en la infancia y la adolescencia. *Pediatría Integral*. 2015;19(9):609–21.
31. Fisher RS, Cross H, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58(4):531–42.
32. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. DOCUMENTO DE POSICIÓN DE LA ILAE Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. 2017;58(4):512–21.
33. Cancho Candela R, Andrés De Álvaro M. Síndromes epilépticos según la edad. *Pediatría Integral*. 2020;XXIV(7):375–82.
34. Corimanya Capitan B, Díaz Nolasco M, Falla Vidarte E. Síndrome de Ohtahara: a propósito de un caso. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2015;2(1):125–8.
35. Arroyo Cartagena MF, Jaramillo Oyervide JA. Síndrome de West. *Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca [Internet]*. 2018;36(2):70–4. Available from: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/2500/1603>
36. Perez AB, Moreno N. Síndrome de Dravet. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo*. 2015;19:9–11.
37. Pozo Alonso AJ, Pozo Lauzán D, Pozo Alonso D. Epilepsias mioclónicas en el niño y el adolescente. *Rev Cubana Pediatr*. 2001;73(3):186–93.
38. Martínez-Ferrández C, Martínez-Salcedo E, Casas-Fernández C, Alarcón-Martínez H, Ibáñez-Micó S, Domingo-Jiménez R. Epilepsia ausencia infantil. Pronóstico a largo plazo. *Neurología*. 2019;34(4):224–8.
39. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F, García de Gurtuba I. Epilepsia rolándica: características epidemiológicas, clínicas y evolutivas. 2008;68(5):466–73.

40. Escobar Fernández L, Coccolo Góngora A, Vázquez López M, Polo Arrondo AP, Miranda Herrero MC, Barredo Valderrama E, et al. Patrón punta-onda continua en el sueño lento: nuestra experiencia durante 20 años. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(3):180–8.
41. Pozo Alonso AJ, Pozo Lauzán DR. Epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles de evolución desfavorable. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*. 2016;15(3):388–98.
42. Zaldívar Pascua G, Dávila Gutiérrez G. Síndrome de Lennox Gastaut. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(1):75–6.
43. Herrera ML, Burneo JG. Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018 Jul 5;81(2):82.
44. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer I, et al. Clasificación y definición de síndromes de edad de inicio variable de la Liga Internacional contra la Epilepsia : documento de posición del Grupo de Trabajo de la ILAE sobre Nosología y Definiciones. *International League Against Epilepsy*. 2022;63:1443–74.
45. Ballesteros García S, Otero Martínez B, Lagunilla Herrero L, Fernández Zurita C, Pérez Méndez C, Solís Sánchez G. Epilepsia occipital idiopática de la infancia. *An Esp Pediatr*. 2001;54(4):340–5.
46. Canafoglia L, Franceschetti S, Gambardella A, Striano P, Anna G, Paolo T, et al. Progressive Myoclonus Epilepsies. Diagnostic Yield With Next-Generation Sequencing in Previously Unsolved Cases Laura. *Epilepsy in Children*, 2E. 2021;7:257–67.
47. Gaillard W, Chiron C, Cross H, Harvey S, Kuzniecky R, Hertz Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 Jun 28];50(9):2147–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x>

48. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Jun 28];56(7):1071–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982755/>
49. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Jun 29];55(2):154–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23163885/>
50. Vezzani A, Fujinami R, White S, Preux PM, Blümcke I, Sander J, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jun 29];131(2):211–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423537/>
51. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Jun 29];8(7):380–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710628/>
52. Olmos Hernández A, Ávila Luna A, Arch Tirado E, Bueno Nava A, Espinosa Molina G, Alfaro Rodríguez A. La epilepsia como un problema de discapacidad. *Revista de Investigación en Discapacidad* [Internet]. 2013;2:122–30. Available from: <http://www.medigraphic.com/rid>
53. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015 Sep 1;30(7):439–46.
54. Ramos-Argüelles F, Morales G, Egozcue S, Pabón RM, Alonso MT. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32 Suppl 3:69–82.

55. Romero González D. Utilidad diagnóstica de la tomografía de cráneo simple en pacientes previamente sanos con diagnóstico de crisis única [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2020. Available from: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203%0Ahttp://mpoc.org.my/malaysian-palm-oil-industry/>
56. Pozo Alonso A, Pozo Lauzán D, Oliva Pérez M. Aspectos clínicos y electroencefalográficos de la epilepsia focal en el niño. *Rev Cubana Pediatr.* 2009;81(2).
57. Ministerio de Salud Publica de Chile. Guía Clínica AUGE, Epilepsia niños. Ministerio de Salud de Chile. 2014;3era Edici:50–2.
58. Lee R, Burns J, Ajam A, Broder J, Chakraborty S, Chong S, et al. ACR Appropriateness Criteria? Seizures and Epilepsy. *American Collage of Radiology* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 28];17(55):293–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.01.037>
59. Mayoral M, Marti Fuster B, Carreño M, Carrasco J, Bargalló N, Donaire A, et al. Seizure-onset zone localization by statistical parametric mapping in visually normal. *Epilepsia* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jun 23];57(8):1236–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.13427>
60. Moller R, Dahl H, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. <http://dx.doi.org/101586/1473715920151113132> [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2023 Jun 23];15(12):1531–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2015.1113132>
61. Tomson T, Rask O. Pharmacotherapy of epilepsy [Internet]. Vol. 115, *Lakartidningen*. Swedish Medical Association; 2018 Aug [cited 2023 Jun 23]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11584860-000000000-00000>
62. Reyes Botero G, Santiago Uribe C. Refractory epilepsy Revisión.

63. Min Park K, Eun Kim S, Lee B. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Epilepsy Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 24];Vol. 9, No(ISSN 2233-6257):2233–6257. Available from: www.kes.or.kr
64. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Vol. 56, *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc.; 2015 Aug.
65. Consejo Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2022. p. 175–7 Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico.
66. Berg A. Identificación de la Epilepsia Farmacoresistente. *Neurol Clin* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Mar 9];27(4):1003. Available from: [/pmc/articles/PMC2827183/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/194827183/)
67. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Jun 27];75(3):279–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29279892/>
68. Berg A, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. *Epilepsia* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Jun 27];56(1):40–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12862>
69. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. 2006;129(3):617–24.
70. Campos P. M, Otayza M. F. Consideraciones quirúrgicas propias de la epilepsia en niños. 2013;24(6):1019–26.

71. Berg A, Mathern G, Bronen R, Fulbright R, Dimario F, Testa F, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009;132(10):2785–97.
72. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser A, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
73. Berg A, Levy S, Testa F, D’Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: A prospective study. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):510–9.
74. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, De Prost Y. Neonatal and Infantile Erythrodermas A Retrospective Study of 51 Patients. *Arch Dermatol*. 2000 Jul 1;136(7):875–80.
75. Cross H, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser H, et al. Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Mar 14];47(6):952–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822241/>
76. Gumnit RJ, Walczak TS. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*. 2001;42(6):804–14.
77. García Peñas JJ, Jiménez Legido M. Politerapia racional en epilepsia infantil. *Pedíatr Panamá* [Internet]. 2017;46(2):82–6. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/m9cqy>
78. French JA, Faught E. Rational polytherapy. 2009;50:63–8.
79. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Weston J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Mar 14 [cited 2023 May 28];2012(3). Available from:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub2/full>

80. Van der Louw E, Van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Jun 27];20(6):798–809. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27470655/>
81. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jul 4 [cited 2023 Jun 27];2017(7). Available from: </pmc/articles/PMC6483482/>
82. Quek AML, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, et al. Autoimmune Epilepsy: Clinical Characteristics and Response to Immunotherapy. *Arch Neurol* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Jun 27];69(5):582. Available from: </pmc/articles/PMC3601373/>
83. Olvera García CR. Etiología, características clínicas y tratamiento de la epilepsia refractaria en la infancia. Universidad Nacional Autónoma de México; 2016.
84. Guerrero Peña CA, García García RJ, Reyes Concepción T, Valdivia Mojena R, Bonet Quesada E, Marreno Martínez P, et al. Altas dosis de dexametasona en niños y adolescentes con epilepsia de difícil control High. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2019;9(1):1–14.
85. Binnie C, Polkey C. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (LAE) 1993-1997: Recommended Standards. *Epilepsia*. 2000;41(10):1346–9.
86. Sociedad de Epileptología de Chile. Epilepsia Refractaria: Conceptos fundamentales y aspectos clínicos. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2019;19(1):6–19.
87. Ruíz García M, Alonso Vanegas MA, Pérez Reyes SP, Quiñones Canales G, Rodríguez Leyva I, Martínez Rodríguez H, et al. Guía clínica.

Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2023;20(2):62–8.

88. Valencia Calderón C, Aparicio Caballero A, García Fructoso G, Plans Ahicard G, Acebes Martín JJ. Cirugía de la epilepsia farmacorresistente. Revisión multidisciplinaria. Parte 3: Cirugía de la epilepsia farmacorresistente. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2011;20(1–3):89–95.
89. Hodelin E, Quintanal N, Morales L, Hernández Z, Abreu A. Apuntes sobre la cirugía de la epilepsia farmacorresistente. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2021;11(ISSN 2304-0106 | RNPS 2308).
90. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 27];88S:2–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017839/>
91. Cardoso I, Acevedo K, Hernández M, Santin J, Moya P, Godoy J, et al. Refractory status epilepticus in children: Characterisation of epilepsies, continuous electroencephalographic monitoring and response to treatment. *Rev Neurol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 4];56(8):401–8. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2012662>
92. Englot D, Birk H, Chang E. Resultados de las convulsiones en la cirugía de epilepsia no resectiva: una actualización. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jun 27];40(2):181–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206422/>
93. Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. *Childs Nerv Syst*. 2015 Dec 1;31(12):2291–304.
94. Ulate-Campos A, Cean-Cabrera L, Petanas-Argemi J, García-Fructuoso G, Aparicio J, López-Sala A, et al. Resultados de la colocación del

- estimulador del nervio vago en epilepsia y calidad de vida en un hospital pediátrico. *Neurologia*. 2015;30(8):465–71.
95. Dalkilic EB. Dispositivos de neuroestimulación utilizados en el tratamiento de la epilepsia. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jun 27];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251589/>
 96. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Reglamento para el uso terapeutico del cannabis Medicinal. Acuerdo ministerial 148 [Internet]. 2021;10. Available from: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/06/Acuerdo-Ministerial-148_Reglamento-para-el-uso-terapeutico-prescripcion-y-dispensacion-del-cannabis-medicinal-y-productos-farmaceuticos-que-contienen-cannabinoides.pdf
 97. Rozo Hernandez, Victor Manuel Izquierdo Á. Caracterización de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá-Colombia. *Acta Neurol Colombiana*. 2014 Feb;4(30):234–9.
 98. Conejo Moreno D. Características clínicas, etiología, tratamiento y evolución de la epilepsia refractaria en la infancia. Publicaciones sitio web UNAS [Internet]. 2015;159. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/16219/1/Tesis805-160222.pdf>
 99. Delgado Ríos J. Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009 – junio 2014. Repositorio de Tesis - UNMSM [Internet]. 2017; Available from: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6583>
 100. Sanabria Castro A, Henríquez Varela F, Lara Maier S, Monge Bonilla C, Sittenfeld Appel M. Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica. *Rev Neurol*. 2016;63(02):58.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebro vascular
AMPA: receptor del alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónic
CBZ: carbamazepina
CLB: clobazam
CZP: clonazepam
DBS: estimulación cerebral profunda
DEI: Las Descargas epilépticas intercríticas
DC: dieta cetogénica
ECoG: Electrocorticografía
E-EEG: Estéreo-electroencefalografía
EEG: electroencefalograma
ENV: estimulación del nervio vago
ESM: etosuximida
ESL: Eslicarbamacepina
FAE: fármaco antiepiléptico
FBM: felgamato
18F-FDG: desoxiglucosa marcada con flúor 18
FNB: fenobarbital
GABA: gamma aminobutírico
GLUT-1: déficit de la proteína 1 transportadora de glucosa
GBP: gabapentina
HEEG: Estudios extraoperatorios mixtos o híbridos
ILAE: Liga internacional contra la epilepsia
IG: Inmunoglobulinas
LVT: levetiracetam
LMT: lamotrigina
LCM: lacosamida
NMDA: Receptor glutamatérrico N-metil-D-Aspartato
NTZ: nitrazepam
NAEC: Centro integral de Epilepsia de Nicklaus Childrens
MV-EEG: Monitoreo Video Electroencefalograma
OXC: oxcarbazepina

Proteína SV2A: proteína de la vesícula sináptica 2A.
PRM: primidona
PRG: Perampanel
PR: politerapia racional
POCS: síndrome de punta onda continua durante el sueño
PCI: Parálisis cerebral infantil
RMN: resonancia magnética
RFM: Rifampicina
SLG: Síndrome de Lennox Gastaut
SPECT: Tomografía por emisión de fotón simple
STM: Sultiame
STP: Stiripentol
TCG: tónico clónico generalizado
TGB: tiagabina;
TPM: topiramato
TEA: trastorno del espectro autista
TDHA: trastorno de déficit de atención con hiperactividad
TEL: trastorno del lenguaje
VGB: vigabatrina
VAP: valproato sódico
ZE: zona epileptógena
ZNS: Zonisamida.

ANEXOS

Anexo 1. Principales patrones EEG asociados a síndrome epilépticos

| Epilepsias con crisis generalizadas | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Punta-onda generalizada > 2,5 Hz Puntas focales fragmentarias no localizadas Actividad de fondo normal | E. ausencias infantiles E. ausencias juveniles E. mioclónica juvenil E. con CTCG E. con crisis mioclónica-atónicas E. con ausencias fantasma |
| Punta-polipunta-onda generalizada > 2,5 Hz Puntas focales fragmentarias no localizadas Actividad de fondo normal | E. mioclónica juvenil E. con mioclonías palpebrales (Jeavons) |
| Punta-Onda generalizada < 2,5 Hz Brotos polipunta/actividad rápida en sueño Actividad de fondo lenta | Sd. Lennox-Gastaut |
| Punta-onda generalizada frecuencia variable Puntas focales/multifocales Actividad de fondo lenta | Sd. Lennox Gastaut Encefalopatías epilépticas E. mioclónicas progresivas |
| Epilepsias con crisis focales | |
| Puntas focales con topografía específica (centro-temporal, occipital) activadas (sueño, ELI) Actividad de fondo normal Posible Punta-Onda generalizada > 2,5 Hz | E. focales benignas de la infancia (rolándica, occipital Panayiotopoulos y Gastaut), formas atípicas Activación extrema en sueño: EEES |
| Puntas focales topografía específica Actividad de fondo normal | E. focal benigna de la infancia E. frontal nocturna AD E. familiar temporal (mesial y lateral) |
| Puntas focales topografía específica c/s actividad lenta focal Actividad de fondo normal/patológica Posible SBS | E. focales criptogénicas/estructurales: ETM, E. postraumática, vascular, tumoral, displasias, etc. SBS más frecuente en E. frontales |
| Epilepsias con crisis focales y generalizadas | |
| Punta-onda generalizada y puntas focales Actividad fondo normal Activación por ELI/ tareas específicas | E. con crisis febriles plus Sd. Dravet E. reflejas (lectura, fotosensibilidad...) |
| Hipsaritmia | Sd. West |
| Brote-Supresión Actividad fondo patológica | Encefalopatías graves neonatales: Sd. Ohtahara y E. mioclónica precoz |

CTCG: crisis tónico-clónico generalizadas, EEES: encefalopatía con estatus eléctrico durante el sueño.
SBS: sincronía bilateral secundaria.

Anexo 2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

| F AE | Bloqueo Canal Na ⁺ | Bloqueo Canal Ca ⁺ | Apertura Canal K ⁺ | Agonismo gabaérgico | Inhibición glutamato | Mediación SV2A |
|------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| VPA | + | + | | ++ | + | |
| BRV | | | | | | +++ |
| CBZ | +++ | + | | | | |
| CLB | | | | +++ | | |
| CNZ | | | | +++ | | |
| ESL | +++ | | | | | |
| ESM | | +++ | | | | |
| PHT | +++ | + | | | | |
| PB | | + | | +++ | + | |
| GBP | + | + | | ++ | | |
| LCM | +++ | | | | | |
| LTC | +++ | + | | | | |
| LEV | | + | + | + | + | +++ |
| OXC | +++ | + | + | | | |
| PER | | | | | +++ | |
| PGB | + | + | | ++ | | |
| PRM | | + | | +++ | + | |
| RFM | +++ | | | | | |
| TPM | ++ | ++ | | ++ | ++ | |
| VGB | | | | +++ | | |
| ZNS | ++ | ++ | | | | |

+++ : Acción principal; ++ : acción probable; + : posible acción³.

Anexo 3. Características farmacocinéticas de los FAE más empleados en la práctica clínica

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

Anexo 4. Efectos adversos dosis-dependientes relevantes de los FAE

| FAE | Efectos adversos sistémicos | Efectos adversos neurológicos |
|------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| VPA | Aumento de peso, pérdida de cabello, hematomas cutáneos | Temblor, mareo |
| BRV | Náuseas, vómitos, estreñimiento, fatiga | Somnolencia, ataxia, irritabilidad |
| CBZ | Hiponatremia, erupción cutánea | Somnolencia, cefalea, mareo, diplopía |
| CLB | Aumento de salivación, estreñimiento | Somnolencia, irritabilidad, ataxia, insomnio |
| ESL | Hiponatremia, erupción cutánea | Diplopía, vértigo, ataxia, temblor |
| ESM | Náuseas, vómitos | Somnolencia, hiperactividad |
| PHT | Hipertrofia gingival, erupción cutánea | Confusión, disartria, visión doble, ataxia |
| GBP | Aumento de peso, hiperactividad | Somnolencia, mareo, ataxia |
| LCM | Náuseas, vómitos, fatiga | Ataxia, mareo, cefalea, diplopía |
| LTG | Erupción cutánea, náuseas | Mareo, temblor, diplopía |
| LEV | Infección, fatiga | Ansiedad, irritabilidad, depresión |
| OXC | Erupción cutánea, hiponatremia | Vértigo, ataxia, diplopía |
| PER | Aumento de peso, fatiga, náuseas | Irritabilidad, caídas, agresión, depresión |
| PCB | Aumento de peso, edemas | Mareos, somnolencia, ataxia, temblor |
| TPM | Pérdida de peso | Depresión, afasia, parestesias |
| VGB | Pérdida de la visión, fatiga | Somnolencia, mareo |
| ZNS | Náuseas, anorexia | Ataxia, confusión, depresión |

*Basado en la experiencia limitada de los ensayos clínicos de preautorización.

Anexo 5. Efectos adversos idiosincráticos de los FAE

| FAE | Efectos adversos idiosincráticos |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VPA | Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia, hepatopatía, pancreatitis, ovario poliquístico |
| BRV | Broncoespasmo y angioedema, leucopenia, neutropenia, psicosis |
| CBZ | Agranulocitosis, SSJ, NET, insuficiencia hepática, dermatitis, pancreatitis, lupus |
| CLB | Depresión respiratoria, SSJ/NET |
| ESL | Intervalo de PR prolongado, bloqueo AV, hiponatremia, SSJ/NET |
| ESM | Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia aplásica, insuficiencia hepática, dermatitis |
| PHT | Agranulocitosis, SSJ/NET, anemia aplásica, hepatopatía, dermatitis, lupus, adenopatías, pseudolinfoma, neuropatía, ataxia, hirsutismo |
| GBP | Síndrome de hipersensibilidad múltiple |
| LCM | PR prolongado, bloqueo AV, síndrome de hipersensibilidad múltiple, neutropenia |
| LTC | SSJ/NET, síndrome de hipersensibilidad, meningitis aséptica |
| LEV | SSJ/NET, anafilaxia y angioedema, pancitopenia, psicosis |
| OXC | SSJ/NET, hipersensibilidad múltiple, agranulocitosis, pancitopenia, |
| PER | Efectos neuropsiquiátricos graves (por ejemplo, hostilidad, agresión) |
| PGB | Angioedema, reacciones de hipersensibilidad, rabdomiolisis |
| RFM | SSJ/NET, dermatitis/erupción, intervalo QT acortado |
| TPM | Miopía aguda y glaucoma, cálculos renales, oligohidrosis e hipertermia |
| VGB | Anormalidades de RM, depresión, aumento de peso |
| ZNS | SSJ/NET, anemia aplásica, agranulocitosis, nefrolitiasis; en niños, hiperhidrosis |

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica; RM: resonancia magnética.

Anexo 6. Factores asociados s refracteriedad

| Factores asociados a refractariedad | Ejemplos |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome epiléptico y etiología | <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes quirúrgicos como epilepsias asociadas a esclerosis hipocampal, malformaciones del desarrollo cortical, hamartomas hipotalámicos, esclerosis tuberosa u otros. • Encefalopatías epilépticas con inicio en la edad pediátrica como Síndrome de Dravet, West, Lennox-Gastaut, Rasmussen, etc. • Etiología sintomática vs. criptogénica e idiopática. • Inicio en periodo neonatal. • Presencia de lesiones epileptógenas que típicamente se asocian con un mal pronóstico como esclerosis hipocampal, displasias corticales, lesiones porencefálicas extensas, lesiones hipóxico-isquémicas extensas, algunos tipos de tumor, etc. • Discapacidad intelectual y exploración neurológica con focalidad (suelen asociarse a los síndromes previos). |
| Características de las crisis | <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia elevada de crisis antes del inicio del tratamiento. • Demora hasta el control inicial de las crisis. • Las crisis agrupadas y la historia de <i>status epilepticus</i> durante el tratamiento se ha asociado en algunos estudios con farmacorresistencia. • La presencia de crisis típicas de algunos síndromes con mal pronóstico como las crisis tónicas y atónicas y las ausencias atípicas, así como la presencia de crisis multifocales que indiquen patología extensa. Las crisis que indican focalidad tienen peor pronóstico que las que se asocian con epilepsias generalizadas. |
| Historia farmacológica | <ul style="list-style-type: none"> • El fallo de varios FAE correctamente empleados, cuando no es por efectos adversos, indican un peor pronóstico, siendo una variable que se relaciona con los factores pronósticos previos. • La dosis a la que falla el primer y el segundo fármaco (dosis elevadas se asocian a mayor riesgo de farmacorresistencia). |

Anexo 7. Causas frecuentes de pseudorresistencia

| Causa | Escenario clínico |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico equivocado | El paciente presenta otro tipo de evento paroxístico como síncope, crisis no epilépticas psicógenas, trastornos del movimiento, parasomnias, etc. |
| Clasificación errónea del tipo de epilepsia | Pacientes con epilepsias generalizadas que son diagnosticados de focales o viceversa, lo que conlleva a una selección inadecuada del fármaco. |
| Clasificación errónea del tipo de crisis | Hay FAE que pueden empeorar algunos tipos de crisis. |
| Dosis del FAE inadecuada | Dosis guiadas por los "niveles terapéuticos" pueden ser inadecuadas y ser insuficientes. Dosis elevadas pueden favorecer efectos adversos. |
| Estilo de vida inapropiado | Privación del sueño, enfermedades intercurrentes, consumo de alcohol y de tóxicos, falta de adherencia al tratamiento, etc. |

Anexo 8. Procedimientos especiales para evaluar a un paciente con cirugía de epilepsia

Procedimientos. Objetivos

RM estructural. Análisis morfométrico de las imágenes en T1. Mejorar la detección de lesiones estructurales en la RM.

RM funcional. Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria para predecir riesgos cognitivos postquirúrgicos.

Prueba de Wada.

- Lateralización del lenguaje y evaluación de la reserva funcional de memoria.
- Activación bilateral de lenguaje o memoria en la RM funcional (si se planea resección hipocampal izquierda o neocórtex próximo a zonas del lenguaje).
- En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con hipocampo no atrófico y sin déficits de memoria.

SPECT cerebral crítico, SISCOM, PET (con o sin análisis SPM).

Detectar alteraciones funcionales interictales e ictales para localizar el área epileptógena, cuando otras exploraciones no son concluyentes.

Magnetoencefalografía, EEG-fMRI, EEG de alta resolución.

Mapeo de fuentes de la actividad epileptiforme intercrítica.

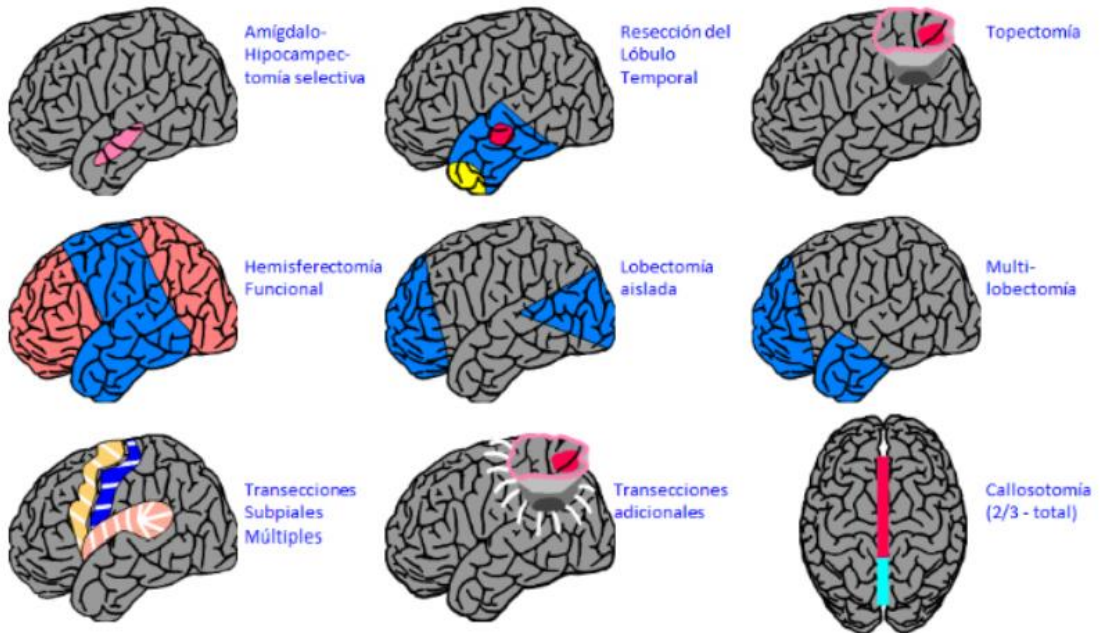
Potenciales evocados, electrocorticografía intraoperatoria.

Delimitar mejor y con mayor seguridad la zona a resecar durante el acto operatorio.

Estudio con electrodos invasivos (subdurales o profundos) o seminvasivos (electrodos de foramen oval o epidurales).

- Si la evaluación con EEG de superficie y otras técnicas no ha permitido localizar el área epileptógena, pero existe una hipótesis firme sobre su posible localización.
- Si hay discrepancias entre las diversas pruebas realizadas, que señalan a varias zonas como posibles responsables de la generación de CE.
- Si existe riesgo de resección de áreas elocuentes (lenguaje, área motora).

Anexo 9. Técnicas quirúrgicas en epilepsia





DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Ortiz Cango Diana Gabriela**, con C.C: # 1105033490, autora del trabajo de titulación: **Caracterización de pacientes con epilepsia refractaria, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2021** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **enero** del 2024

f. _____

Nombre: Ortiz Cango Diana Gabriela

C.C: 1105033490



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

| | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----|
| TEMA Y SUBTEMA: | Caracterización de pacientes con epilepsia refractaria, atendidos en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el periodo enero 2015 a diciembre 2021. | | |
| AUTOR(ES) | Ortiz Cango Diana Gabriela | | |
| REVISOR(ES)/TUTOR(ES) | Dra. María del Rosario Vélez | | |
| INSTITUCIÓN: | Universidad Católica de Santiago de Guayaquil | | |
| FACULTAD: | Sistema de Posgrado / Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud | | |
| CARRERA: | Postgrado de Pediatría | | |
| TITULO OBTENIDO: | Especialista en Pediatría | | |
| FECHA DE PUBLICACIÓN: | Enero del 2024 | No. DE PÁGINAS: | 109 |
| ÁREAS TEMÁTICAS: | Pediatría, Neurología | | |
| PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS: | epilepsia refractaria, crisis epilépticas, antiepilépticos, patrones electroencefalográficos, alteraciones de neuroimagen. | | |

Antecedentes: La epilepsia es una patología neurológica frecuente en niños. Su tratamiento generalmente se realiza con fármacos antiepilépticos, sin embargo, existen casos de resistencia al tratamiento. **Objetivos:** El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes con epilepsia refractaria atendidos en la consulta externa del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde de enero 2015 a diciembre 2021. **Metodología:** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional. De 1099 pacientes con diagnóstico de epilepsia, se determinó que 131 eran farmacorresistentes, de los cuales 106 conformaron la muestra de estudio. **Resultados:** Se encontró un predominio en el sexo masculino y debut entre 1-12 meses. Las crisis epilépticas de inicio generalizado fueron las más frecuentes. Los antecedentes personales destacados fueron la encefalopatía hipóxico-isquémica y las infecciones del sistema nervioso. La mayoría de los patrones electroencefalográficos identificados fueron de compromiso generalizado. Las alteraciones en neuroimagen destacadas fueron las relacionadas a secuelas hipóxico-isquémicas como la atrofia cortico-subcortical y la encefalomalacia con gliosis. El tratamiento farmacológico más empleado fue la politerapia, sobre todo la biterapia. Los fármacos más utilizados fueron ácido valproico, levetiracetam y oxcarbazepina. Las combinaciones más frecuentes fueron ácido valproico más levetiracetam y levetiracetam más lamotrigina. Otros tratamientos fueron la cirugía, dieta cetogénica, neuroestimulación, corticoides e inmunoglobulinas. **Conclusiones:** La mayoría de estos pacientes debutaron antes del año. Las alteraciones electroencefalográficas generalizadas son las más relacionadas a epilepsia refractaria. Las lesiones en el parénquima



cerebral, secuelas o malformativas, son la principal causa de epilepsia refractaria a fármacos.

El tratamiento farmacológico más empleado fue la biterapia.

Palabras Claves: epilepsia refractaria, crisis epilépticas, antiepilépticos, patrones electroencefalográficos, alteraciones de neuroimagen, encefalopatía.

| | | |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADJUNTO PDF: | <input checked="" type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| CONTACTO CON AUTOR/ES: | CON | Teléfono: 0968062532 E-mail: diana.ortizc.1990@outlook.es |
| CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):: | LA | Nombre: Vinces Balanzategui, Linna Betzabeth |
| | DEL | Teléfono: 0987165741 |
| | | E-mail: linna.vinces@cu.ucsg.edu.ec |
| SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA | | |
| Nº. DE REGISTRO (en base a datos): | | |
| Nº. DE CLASIFICACIÓN: | | |
| DIRECCIÓN URL (tesis en la web): | | |