



DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO II

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO

EPILEPSIA REFRACTARIA EN ADULTOS JÓVENES: ABORDAJE MÉDICO

PRESENTADO POR:
Garay Rodríguez Natalia
González Núñez Vanessa
Racedo Galván María

ASESOR METODOLÓGICO: Flórez García Víctor
ASESOR CIENTÍFICO: Dr. Lara Sarabia Osvaldo

Barranquilla, Colombia
10 de mayo 2020

UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO II

Barranquilla, 10 de mayo 2020.

Asesor Científico: Dr. Osvaldo Lara Sarabia
Firma

Asesor Metodológico:
Firma:

Jurado:
Firma:

TABLA DE CONTENIDO

Resumen

CAPITULO I. La epilepsia

- 1.1 Definición 5
- 1.2 Epilepsia refractaria

CAPITULO II. Fenómenos asociados 6

- 2.1 Mecanismos Implicados 7
- 2.2 Alteraciones en las moléculas dianas de los antiepilépticos 7
- 2.3 Cambios moleculares en el canal de sodio 8
- 2.4 Cambios moleculares en otros canales 8
- 2.5 Cambios en otras canalopatías 9
- 2.6 Cambios moleculares en los receptores 9
- 2.7 Modificaciones en los transportadores multidrogas como posible causa de farmacoresistencia 9
- 2.8 Factores de riesgo 10
- 2.9 Etiología 11
 - 2.9.1 Causas principales de la epilepsia 11

CAPITULO III. Diagnóstico

- 3.1 Métodos diagnósticos

CAPITULO IV. Epilepsia en Colombia 13

- 4.1 Epilepsia refractaria en Colombia

CAPITULO V. Tratamiento 15

- 5.1 Tratamiento 15
- 5.2 Mecanismo de acción de los antiepilépticos 15
- 5.3 Dieta 18
- 5.4 Cirugía 19
- 5.5 Dispositivos

CAPITULO VI. Pronóstico e impacto 20

- 6.1 Impacto en la vida diaria 22
- 6.2 Salud mental y estigma 22

CAPITULO VII. ASPECTOS METODOLÓGICOS 24

- 7.1 Tipo de estudio:
- 7.2 Criterios de búsqueda 24

CAPITULO VIII. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

- 8.1 Recursos humanos
- 8.2 Presupuesto
- 8.3 Cronograma

IX. CONCLUSIONES	24
X.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
XI. ANEXOS	32
	32
	33

RESUMEN

LA EPILEPSIA ES REFRACTARIA cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física o cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona¹.

En lo que respecta a Colombia, se reportó una prevalencia a la epilepsia de 10,5 por cada 1000 habitantes, lo que correspondería al 1,3 % de la población total colombiana y en lo que respecta de epilepsia refractaria, se habla de una prevalencia de 1,3 por cada 3000 pacientes diagnosticados con epilepsia normal de base².

Los profesionales del ámbito de la salud, en particular médicos generales y especialistas deben saber reconocer en los pacientes las condiciones desencadenantes y factores de riesgo que estos presentan para agravar el curso de una patología de base como la epilepsia, para poder detectarlos tempranamente; así como también deben ser capaces de reconocer cuales son los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se presenta refractariedad en algunos pacientes a las terapéuticas convencionales en el manejo de la epilepsia, para así intervenir eficazmente en estos y brindar una mejor calidad de vida.

Palabras Claves: Epilepsia refractaria, Adultos Jóvenes, Anticonvulsivantes

CAPITULO I. LA EPILEPSIA

1.1 Definición

La epilepsia se definió conceptualmente en 2005 como un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera para generar ataques epilépticos. Esta definición es prácticamente aplicada como teniendo dos ataques no provocados con mas 24 h de diferencia. La League Against Epilepsy (ILAE) aceptó las recomendaciones de un grupo de trabajo que modifica la definición práctica para circunstancias especiales que no cumplen con los dos ataques no provocados como criterios de convulsiones. El grupo de trabajo propuso que la epilepsia se considere una enfermedad del cerebro definido por cualquiera de las siguientes condiciones: (1) Al menos dos no provocadas (o reflejo) convulsiones que ocurren con > 24 h de separación; (2) un ataque no provocado (o reflejo) y una probabilidad de nuevas crisis similares al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) después de dos ataques no provocados, que ocurren en los próximos 10 años; (3) diagnóstico de un síndrome

de epilepsia. Se considera que la epilepsia se resuelve para las personas que tuvieron un síndrome de epilepsia dependiente de la edad pero que ahora han pasado la edad aplicable o que permanecieron libre de ataques durante los últimos 10 años y sin medicamentos anticonvulsivos durante al menos los últimos 5 años. "Resuelto" no es necesariamente idéntico a la visión convencional de "Remisión o" cura ". Se pueden formar y usar diferentes definiciones prácticas para diversos fines específicos²¹.

El punto de partida del marco de clasificación de las epilepsias es el tipo de crisis epiléptica. Supone que el médico ya ha establecido un diagnóstico definitivo de una crisis epiléptica y no pretende ser un algoritmo diagnóstico para diferenciar los eventos epilépticos de los no epilépticos. La clasificación de tipos de crisis se determina de acuerdo con la nueva nomenclatura empleada en el documento complementario. Las crisis se pueden clasificar en crisis de inicio focal, de inicio generalizado o de inicio desconocido²²

Enfermedad

La epilepsia se ha referido tradicionalmente como un trastorno o una familia de trastornos, en lugar de una enfermedad, para enfatizar que se compone de muchas enfermedades y afecciones diferentes. El término trastorno implica una alteración funcional, no necesariamente duradera; mientras que el término enfermedad puede (pero no siempre) transmitir un trastorno más duradero de lo normal.

Dos ataques no provocados

La epilepsia existe en un paciente que ha tenido una convulsión y cuyo cerebro, por cualquier razón, demuestra una tendencia patológica y duradera a tener convulsiones recurrentes. Esta tendencia puede ser imaginada como una disminución patológica del umbral de convulsión, en comparación con personas sin esta condición²³.

Aproximadamente del 60% al 70% de las personas con epilepsia lograrán una remisión a largo plazo de las convulsiones y la mayoría logrará esa remisión después de comenzar el tratamiento con medicamentos antiepilépticos.

1.2 Epilepsia refractaria

La epilepsia refractaria es aquella que no responde al uso de dos o tres fármacos antiepilépticos en un periodo comprendido entre uno y dos años, representa el 30% de los pacientes con epilepsia. Actualmente no hay una definición de consenso sobre epilepsia refractaria. La mayoría de los autores están de acuerdo en que epilepsia refractaria es aquella que no responde al uso de dos o tres fármacos antiepilépticos en un periodo comprendido entre uno y dos años; mientras otros la definen como la presencia de una o más crisis por mes a pesar de un tratamiento adecuado (mínimo dos fármacos).

No están del todo entendidos los mecanismos por los que unos pacientes responden a un tratamiento antiepiléptico, mientras otros no; a pesar de sufrir crisis similares, aún con una misma etiología y con el uso de los mismos fármacos. No obstante, una de las explicaciones a dicho problema es el desarrollo de resistencia farmacológica a los antiepilépticos; a la cual contribuyen una serie de factores individuales, genéticos, y posiblemente medioambientales. Algunas alteraciones genéticas que causan polimorfismo de las proteínas (enzimas, canales, transportadores), son blancos de estudio de la farmacogenética como potenciales causas de resistencia a los antiepilépticos. Mann y otros describieron polimorfismos de la citocromo P450-2C9 asociados a alteraciones en el metabolismo de la fenitoína. Igualmente existen factores genéticos que influyen en la función de los transportadores multidrogas y en los canales de sodio; los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de resistencia farmacológica²⁴.

CAPITULO II. Fenómenos asociados

2.1 Mecanismos Implicados

La resistencia farmacológica en pacientes con epilepsia puede deberse a mecanismos de origen farmacocinéticos o farmacodinámicos

Los mecanismos farmacocinéticos son aquellos que no permiten que se alcancen las concentraciones del fármaco antiepiléptico en el sitio de acción, entre ellos podemos nombrar los siguientes: administración de una dosis inadecuada (pseudo-resistencia), nivel sérico subterapéutico, a pesar de una dosis adecuada, nivel sérico en rango terapéutico, pero la concentración del principio activo es insuficiente en el parénquima cerebral. El efecto biológico de un fármaco antiepiléptico está condicionado por propiedades físicas del principio activo, siendo una de las más importantes la liposolubilidad; la cual afecta su distribución en los diferentes compartimentos del sistema nervioso central. En general, los mecanismos farmacocinéticos están dados por factores que influyen en la absorción, metabolismo y eliminación del fármaco con sus metabolitos. Los mecanismos farmacodinámicos que conllevan a resistencia a los antiepilépticos están dados por todos los factores que alteran la acción de dichos fármacos en sus sitios de acción, en el sistema nervioso central (sitios diana), a pesar de niveles séricos y concentraciones adecuados en parénquima cerebral. Las alteraciones farmacodinámicas pueden ocurrir en la sinapsis (comunicación neuronal) o en los sitios efectores ubicados en la membrana neuronal (canales iónicos, receptores)²⁵.

2.2 Alteraciones en las moléculas dianas de los antiepilépticos

Se han demostrado diferentes fenómenos que se pueden asociar al polimorfismo

De algunos canales iónicos. Los cambios transcripciones en las subunidades de algunos canales se han asociado a funcionamiento aberrante de los mismos, pudiendo explicar el desarrollo de resistencia. Algunos autores han demostrado alteración de la plasticidad neuronal en diferentes áreas del sistema nervioso central, como consecuencia misma de la actividad epiléptica y modificaciones post-trasnacionales en los sitios diana, como la fosforilación y glicosilación de los canales iónicos.

2.3 Cambios moleculares en el canal de sodio

El canal de sodio está constituido por una subunidad α y dos subunidades β . Es el sitio diana de múltiples antiepilépticos de primera línea (Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato y ácido valproico). Actualmente están descritos dos tipos de canales de sodio: los canales rápidos y transitorios (denominados INaT) responsables de la primera fase del potencial de acción y, los canales lentos y persistentes (INaP), cuya función no está totalmente esclarecida.

Se han demostrado alteraciones en los canales INaT como causas de farmacoresistencia. Estos cambios impiden la inhibición farmacológica que se busca con los antiepilépticos, que actúan sobre ellos. Estudios (ex - vivo) en muestras de tejido

Humano hallaron modificaciones en algunas subunidades; entre las principales se encuentran: disminución de subunidades accesorias (β 1 y β 2) en células granulares dentadas, y en las neuronas piramidales CA1; y la expresión alterada de subunidades α (neuronas piramidales CA1)

2.4 Cambios moleculares en otros canales

Se han propuesto y estudiado otros tipos de canales como potenciales causas del desarrollo de resistencia a los antiepilépticos. Los canales de calcio se subdividen en: canales de alto y de bajo umbral, estos últimos también llamados canales tipo T.

Los primeros son el sitio de acción de muchos antiepilépticos (Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina). Los canales tipo T se expresan en el compartimiento pos sináptico, donde se encargan de controlar la excitabilidad neuronal. Un sobre-expresión aberrante de estos últimos canales demostrado en neuronas hipo campales CA1 se ha asociado a resistencia farmacológica.

Las corrientes H son corriente catiónicas encargadas de la estabilización del potencial de reposo. Se ubican predominantemente en las dendritas. En algunos estudios se ha demostrado que la pérdida de dendritas en neuronas de la corteza se ha asociado a resistencia farmacológica. Por ejemplo, lamotrigina y gabapentina ejercen acción por medio de las corrientes H, lo que podría explicar la causa de la resistencia a estos dos fármacos.

2.5 Cambios en otras canalopatías

Otras canalopatías se han postulado como causas de farmacoresistencia a los antiepilépticos. Una de ellas es la disfunción de los canales de potasio.

2.6 Cambios moleculares en los receptores

Las alteraciones en el receptor GABA-A pueden conllevar a resistencia farmacológica, este está formado por 19 subunidades, de las cuales las de mayor densidad son las α (seis en total), es el sitio diana de las benzodiazepinas y de los barbitúricos, cuya activación causa entrada de cloro a la neurona; ejerciendo una función exclusivamente inhibitoria.

Se han asociado alteraciones en las subunidades α con el desarrollo de fármaco resistencia. Una reducción en la subunidad α 1, ha demostrado un incremento en la subunidad α 4 en las células granulares de cerebros humanos de pacientes con resistencia a los antiepilépticos.

Otra alteración sináptica que se ha ligado a farmacoresistencia en epilepsia es la desregulación de los receptores del glutamato que es conocido como el principal neurotransmisor excitatorio. Los receptores del glutamato son dos: NMDA y AMPA.

2.7 Modificaciones en los transportadores multidrogas como posible causa de farmacoresistencia

Los transportadores multidrogas son proteínas transmembranas encargadas de retirar sustancias del interior de la célula para preservar la integridad de la misma. Son proteínas con función de bomba, pertenecientes a la superfamilia de proteínas unidas a ATP, ya que requieren de energía para cumplir su función. Se han descubierto varias proteínas de este tipo, las que principalmente se han asociado con potencial resistencia farmacológica son la glicoproteína P (P-gp) y la familia de proteínas de resistencia a multidrogas que son codificadas por genes de la familia ABC (de las ingles, *Adenosine triphosphate - Binding Cassette proteins*) en total siete: (ABC-A, ABC-B, ABC-C, ABC-D, ABC-E, ABC-F y ABC-G).

Actualmente se sabe que es una glicoproteína formada por 12 subunidades, codificadas por el gen ABC-B1 (MDR-1), localizado en las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica, los astrocitos y las neuronas CA3 del hipocampo. La sobre-expresión de esta glicoproteína en dichas áreas se ha relacionado con el desarrollo de resistencia farmacológica a antiepilépticos ya que se encarga de retirar el principio activo del parénquima cerebral, lo que origina concentraciones subterapéuticas en el sitio diana.

El transportador MRP es una proteína constituida por 17 subunidades, codificadas por el gen ABC-C. En humanos se han encontrado dos isoformas denominadas MRP-1 y MRP-2. Se ha localizado tanto en células endoteliales de la barrera hematoencefálica como en los astrocitos, esta proteína, por ejemplo, se relaciona con resistencia a la Fenitoína.

Otro mecanismo en estudio, es el efecto de los radicales de oxígeno reactivo; se cree que juega un papel importante en algunos modelos que explican el desarrollo de resistencia a los antiepilépticos. Durante el estado epiléptico entra calcio a la neurona suscitando una cascada de eventos capaces de originar cambios transcripciones. Con la entrada de calcio a la neurona se induce despolarización, edema y liberación de radicales de oxígeno de la mitocondria de la neurona. Estos radicales de oxígeno alteran la estructura de las proteínas de la cadena respiratoria con la consiguiente disminución en la generación de ATP ocasionando la alteración del DNA celular, trastornos estructurales de las proteínas de membrana y por ultimo, muerte neuronal.

Se cree que los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardioplipina pueden influir de alguna forma en el desarrollo de resistencia farmacológica en pacientes con epilepsia. Sin embargo, las investigaciones referentes a esta última teoría no son concluyentes²⁶.

2.8 Factores de riesgo

1. Edad temprana de inicio.
2. Tipo de crisis: mayor frecuencia en epilepsia con crisis generalizadas y ausencias atípicas.
3. Etiología: más frecuentes en casos con alteraciones estructurales: Epilepsia sintomática: esclerosis mesial - Disgenesia cortical. Epilepsia criptogénica.
4. Número de crisis al iniciar fármacos antiepilépticos.
5. No respuesta al primer fármaco antiepiléptico.

Las crisis epilépticas (CE) pueden ser clasificadas como sintomáticas agudas (CSA) o como no provocadas (CNP). Las primeras son las que ocurren durante una alteración sistémica o con una asociación temporal estrecha con una lesión cerebral documentada, de las que podemos mencionar²⁷:

Traumatismo craneal

- Enfermedad cerebrovascular
- Tumor cerebral
- Infección neuromeningea ; bacteriana o viral

- Neurocisticercosis
- Malaria
- Tuberculoma cerebral
- Absceso cerebral
- Infección por VIH
- Tóxica
- Abstinencia
- Metabólica
- Fiebre
- Enfermedades autoinmunes (durante fase de activación)

La incidencia de CSA ha sido reportada en escasos estudios epidemiológicos, siendo del 29 al 39 por 100.000 personas por año, habiéndose desarrollado estos estudios en países europeos. Se ha señalado que el 40% de los primeros episodios comiciales corresponden a CSA, superando el 50% en aquellas regiones donde ciertas infecciones, como la neurocisticercosis, son endémicas²⁸.

2.9 Etiología

Las crisis epilépticas son consecuencia de un desequilibrio entre los procesos de excitación e inhibición neuronal del SNC (exceso de excitación o un defecto de inhibición), que tiene como consecuencia una descarga neuronal anómala, siendo muchos los factores que pueden alterar dicho equilibrio. Es importante recordar, por un lado, que el cerebro normal, bajo determinadas circunstancias, puede sufrir una crisis epiléptica, y existen diferencias entre los individuos en cuanto a la susceptibilidad o umbral para sufrir una crisis epiléptica, lo que sugiere la existencia de factores endógenos subyacentes, entre ellos factores genéticos y, por otro lado, que determinados procesos o patologías tienen muchas probabilidades de producir un trastorno epiléptico crónico. La frecuencia de las distintas causas de epilepsia varía con la edad de aparición: en la infancia tardía y adolescencia las causas más frecuentes de crisis comiciales son las idiopáticas y los traumatismos; en el adulto entre 18-50 años son los traumatismos y los tumores, y en los mayores de 50 años, las enfermedades cerebrovascular y neurodegenerativas²⁹.

2.9.1 Causas principales de la epilepsia

HEREDITARIAS

Causas principales de las epilepsias

Epilepsias genéticamente determinadas

CONGÉNITAS

Displasias o disgenesias cerebrales

Algunos tumores cerebrales

Lesiones intraútero
Malformaciones vasculares
Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis, enfermedad de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa)
Anomalías cromosómicas (síndrome de Down-trisomía 21, Cromosoma 20 en anillo, síndrome de Angelman-deleciones en cromosoma 15, trisomía o microdeleciones en otros cromosomas)
Trastornos congénitos del metabolismo (aminoacidurias, leucodistrofias)
Miopatías congénitas tipo Fukuyama Epilepsias mioclónicas progresivas

ADQUIRIDAS

Traumatismos
Lesiones posquirúrgicas
Lesiones pos infeccioso
Infarto y hemorragia cerebrales
Tumores
Esclerosis del hipocampo (de lóbulo temporal)
Tóxicos (alcohol y otras drogas)
Enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer y otras Demencias)
Enfermedades metabólicas adquiridas³⁰

Genética

Solo el 15% de los pacientes tienen uno o más familiares de primer grado que también padecen epilepsia, y, de esos, alrededor del 75% solo tienen un familiar afectado. Sin embargo, el riesgo continuo siendo más alto en familiares de primer grado que en la población general.

La genética de la epilepsia se está desarrollando rápidamente y puede clasificarse en tres grandes grupos:

1. Las enfermedades en las que la epilepsia forma parte de un trastorno mendeliano. Comprenden más de 200 enfermedades raras, que engloban trastornos neurocutáneos, trastornos neurodegenerativos, malformaciones hereditarias del desarrollo cortical y trastornos metabólicos hereditarios. Por ejemplo, se han identificado genes en epilepsias mioclónicas progresivas (p. ej., la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora y las ceroidlipofuscinoses neuronales), epilepsias mioclónicas ligadas a X con retraso mental y síndromes corticales mal formativos (p. ej., la polimicrogiria, la paquigiria y la heterotopia periventricular nodular).
2. Las epilepsias que pueden explicarse directamente por mutaciones de un único gen son infrecuentes y suponen solo cerca del 1% de todos los casos de epilepsia. Se han identificado cerca de 30 genes implicados en los 15 síndromes epilépticos siguientes: epilepsia genética con crisis febriles, epilepsia mioclónica grave de la lactancia y síndromes relacionados, convulsiones neonatales familiares benignas,

crisis neonatales del lactante familiares benignas, crisis del lactante familiares benignas, epilepsia mioclónica infantil, epilepsia de ausencias de la infancia, síndrome de West, encefalopatía epiléptica precoz del lactante con descargas de supresión, crisis parciales migratorias malignas del lactante, epilepsia de lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia mioclónica del lactante familiar, epilepsia y discinesia paroxística inducida por el ejercicio, epilepsia de lóbulo temporal lateral familiar y epilepsia focal familiar con focos variables. Las mutaciones genéticas pueden afectar a la excitabilidad neuronal, el metabolismo neuronal, la función sináptica o el desarrollo de redes. Aunque la mayoría de estas mutaciones genéticas influyen en los canales iónicos (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*, *KCTD7*), otras funciones celulares que resultan afectadas son la liberación de neurotransmisores (*STXBP1*), los receptores de neurotransmisores (*CHRNA*, *CHRNA*, *GABRD*, *GABRG2*, *GRIN2A*, *GRIN2B*), la función sináptica (*SYN1*), el transporte de glucosa (*SLC2A1*), el transporte de glutamato (*SLC25A22*), la regulación y transcripción de genes (*ARX*), la adhesión celular (*PCDH19*), la función de la membrana celular (*PRRT2*, *TBC1D24*, *DEPDC5*), la función de proteína cinasas y energía celular (*CDKL5*, *BCKDK*, *ATP1A2*) y la señal neuronal (*EFHC1*, *LGI1*, *PLCB1*). En los pacientes que desarrollan epilepsia postraumática, el aumento de predisposición genética a la epilepsia se asocia con genotipos específicos (*MTHFR C677T*). La estimulación magnética transcraneal muestra un aumento de excitabilidad cortical en los hermanos de los pacientes con epilepsia, incluso aunque estas epilepsias sean adquiridas.

3. En algunos pacientes, la epilepsia se asocia a una patología genética «compleja». En este grupo, que constituye alrededor del 50% de todos los pacientes con epilepsia, actúan múltiples genes con efectos individuales pequeños aunque aditivos en combinación con factores ambientales para producir un aumento del riesgo de epilepsia³¹.

CAPITULO III. DIAGNÓSTICO

3.1 Métodos diagnósticos

Los métodos diagnósticos son las pruebas complementarias que pueden contribuir a facilitar el DD en epilepsia, identificar las posibles causas etiológicas, los EA de los FAE o alguna morbilidad asociada. Las fundamentales son las siguientes y su extensión depende de cada caso particular:

- Analítica general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Electrocardiograma (ECG).
- Test genéticos.
- Estudios EEG/Vídeo EEG.
- Neuroimagen craneal.
- Test neuropsicológicos.

Analítica

Determinaciones analíticas generales. El estudio del laboratorio básico tanto en niños como en adultos debería incluir: hemograma; iones: sodio, potasio, calcio, magnesio; glucemia; función renal: urea, creatinina y perfil hepático. Las guías de práctica clínica (GPC) aconsejan realizarlo antes del inicio del tratamiento con FAE, si está indicado, y entre el primer y el sexto mes después de su inicio para valorar los EA de los FAE y no considerando necesaria su práctica de forma rutinaria, salvo justificación clínica. En el estudio del paciente con epilepsia es fundamental descartar alteraciones metabólicas; son frecuentes en neonatos y ancianos.

Electrocardiograma

Un ECG de 12 canales debe realizarse en niños y en adultos, tanto en la sospecha de epilepsia como en caso de diagnóstico dudoso. El electroencefalograma (EEG) es el método diagnóstico que permite la evaluación de los potenciales eléctricos generados por la actividad cerebral. Se registran mediante electrodos situados bien sobre la superficie del cuero cabelludo (electrodos no invasivos) o a nivel cerebral profundo (invasivos), tanto en procesos agudos como crónicos, siendo una prueba repetible, accesible y económica. Es el método diagnóstico más útil para el estudio de la epilepsia y el más específico para estudiar el córtex epileptogénico. El uso apropiado del EEG en el diagnóstico de las epilepsias tiene las siguientes finalidades:

- Apoyar el diagnóstico de epilepsia en pacientes con clínica sugestiva.
- Ayudar a precisar el tipo de crisis y el síndrome epiléptico específico.
- Ayudar a identificar posibles precipitantes de las crisis epilépticas.

No debe usarse para excluir el diagnóstico de epilepsia cuando la presentación clínica apoya el diagnóstico de paroxismo no epiléptico, ni su resultado negativo o normal debe excluir el diagnóstico de epilepsia

Test Neuropsicológicos

Los déficits neuropsicológicos se asocian con frecuencia a la epilepsia y/o a su tratamiento. La concienciación de estos problemas facilita la educación, la integración social y el empleo en los pacientes con epilepsia. Los test deben realizarse en cualquier edad para evaluar alteraciones cognitivas en particular en las áreas del lenguaje y de la memoria.

Test Genéticos

En los últimos años se han detectado las alteraciones genéticas de un gran grupo de epilepsias genéticas, tanto parciales como generalizadas³².

CAPITULO IV. EPILEPSIA EN COLOMBIA

4.1 Epilepsia refractaria en Colombia

En Colombia está reglamentada la ley 1414 del 11 de noviembre de 2010, por la cual se establecen medidas especiales de protección para las personas que padecen epilepsia, se dictan los principios y lineamientos para su atención integral³³.

CAPITULO V. TRATAMIENTO

5.1 Tratamiento

Es un hecho aceptado que es aconsejable comenzar el tratamiento antiepiléptico con monoterapia, pero el 30% de los pacientes no responden a él ni a varias monoterapias; en ese momento, se utiliza comúnmente una asociación de dos o más fármacos antiepilépticos (la aparición de diez fármacos antiepilépticos de segunda generación en el mercado no ha cambiado este escenario de manera significativa). Sin embargo, por otro lado, el uso de la biterapia en epilepsias que generalmente son resistentes al tratamiento se ha sugerido como una forma interesante de comenzar el tratamiento. Es aconsejable aplicar los principios de la llamada politerapia racional en lugar de una politerapia indiscriminada. La poli terapia racional tratará de buscar combinaciones que aumenten la eficacia y minimicen los efectos adversos.

Las bases teóricas de la politerapia racional son las siguientes: el mecanismo de acción, el espectro terapéutico, la tolerabilidad y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

5.2 Mecanismo de acción de los antiepilépticos

En la actualidad se considera que los principales mecanismos de acción de los FAE son la inhibición de los canales de sodio y de los canales de calcio T del tálamo, la facilitación del tono GABAA y la inhibición del tono glutamérgico, pero también se han descrito otros mecanismos como la activación de canales de potasio, la inhibición de receptores GABAB o la inhibición de receptores AMPA/KA. Más recientemente se ha descrito que algunos FAE desarrollados mecanísticamente (como la gabapentina –GBP– o la pregabalina –PGB–) o de forma empírica (como levetiracetam –LEV–) actúan fijándose de forma específica a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales P/Q de calcio o a las proteínas de las vesículas sinápticas SV2A. Sólo unos pocos FAE parecen actuar por un único mecanismo. La mayor parte de los antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos.

La relación directa entre los mecanismos de acción y la eficacia en diferentes tipos de crisis está todavía mal definida. La inhibición de canales de sodio se corresponde con

una buena eficacia frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, y la inhibición del canal T de calcio en el tálamo con la eficacia frente a ausencias. La correspondencia entre facilitación gabérgica o inhibición glutamatérgica y eficacia clínica es menos clara; de hecho, el espectro de algunos fármacos gabérgicos como vigabatrina (VGB) y tiagabina (TGB) es parecido al de los fármacos inhibidores de los canales de sodio, como fenitoína (PHT) y carbamacepina (CBZ), mientras que las benzodiazepinas (BZD) tienen un espectro mayor. El amplio espectro de algunos fármacos como valproato (VPA), lamotrigina (LTG) y topiramato (TPM) puede explicarse porque actúan por múltiples mecanismos (tabla III).

De forma muy genérica se ha sugerido que para aumentar la eficacia se deberían asociar dos FAE con mecanismos de acción diferentes. Algunos indicios sugieren que se puede conseguir un beneficio mayor con la asociación de un inhibidor de canales de sodio (como CBZ, PHT, LTG u oxcarbacepina –OXC–) con un fármaco gabérgico (como fenobarbital –PB–, TGB o VGB) o con FAE con múltiples mecanismos de acción (como TPM o VPA) que asociando dos inhibidores de canales de sodio.

También puede ser útil asociar dos FAE que aumenten el tono gabérgico por diferentes mecanismos o dos FAE que reduzcan el tono glutamérgico por diferentes mecanismos (por ejemplo por antagonismo del receptor AMPA/KA y del receptor NMDA). Por el contrario, no parece buena opción asociar dos inhibidores de canales de sodio. Las ausencias y mioclonías son empeoradas por algunos inhibidores de canales de sodio como CBZ, OXC y PHT y por algunos FAE que aumentan la concentración de GABA como GBP, TGB y VGB, debido a que este GABA puede estimular receptores GABAB que aumentan la hiperpolarización de las neuronas del tálamo. Por ello, se recomienda evitar los inhibidores de sodio y los FAE que aumentan las concentraciones de GABA en las epilepsias generalizadas idiopáticas y se prefieren FAE con mecanismos múltiples.

No se debe olvidar que algunas asociaciones no sólo aumentan la eficacia sino también la toxicidad. Por ejemplo, los inhibidores de canales de sodio producen alteraciones neurológicas que son aditivas (por ejemplo, PHT + CBZ) y los fármacos gabérgicos producen efectos sedantes que también son aditivos (por ejemplo, PB y BZD). Este aumento de toxicidad puede contrarrestar el beneficio del aumento de eficacia.

Aunque parece prematuro asociar dos FAE basados en su mecanismo de acción, parece recomendable que el segundo FAE tenga un mecanismo diferente del primero o tenga múltiples mecanismos de acción. En un estudio, en el que se añadió un segundo FAE a pacientes resistentes al primero, la mejor respuesta se obtuvo al asociar un inhibidor de canales de sodio a un FAE con múltiples mecanismos (36%) que con cualquier otra asociación de mecanismos (7%).

Principios de politerapia racional

- Identificar correctamente el tipo de epilepsia y de crisis epilépticas.

- Seleccionar un fármaco que sea eficaz en ese tipo de epilepsia y de crisis epilépticas, que tenga el mínimo potencial de efectos adversos para ese paciente (incluyendo el riesgo teratógeno) y que sea el más barato.
- Iniciar el tratamiento con un antiepiléptico en monoterapia.
- Si hay toxicidad con dosis bajas que puedan ser todavía ineficaces, sustituir gradualmente el primer FAE por un segundo FAE.
- Si hay una reacción idiosincrática grave, sustituir el primer FAE por un segundo FAE de forma brusca.
- Si hay ineficacia sin toxicidad, aumentar la dosis del FAE.
- Si tras aumentar la dosis al máximo no desaparecen las crisis, se puede optar por una segunda monoterapia o por una biterapia. La biterapia estaría más indicada cuando se haya apreciado alguna respuesta al primer antiepiléptico o haya una elevada frecuencia de crisis.
- Si hay ineficacia con dosis máximas de dos antiepilépticos sucesivos en monoterapia puede optarse por una tercera monoterapia, pero puede ser preferible la biterapia.
- En la biterapia, seleccionar el segundo FAE con los siguientes criterios:
 - Que tenga un espectro adecuado al tipo de crisis resistentes o sea complementario en el caso de múltiples tipos de crisis.
 - Del que haya alguna evidencia de que la asociación consigue una mayor eficacia.
 - Que tenga un mecanismo de acción diferente o múltiples mecanismos de acción.
 - Que tenga el menor potencial posible de efectos adversos y que no tenga una toxicidad aditiva con el primero.
 - Que no tenga interacciones farmacocinéticas con el primero, con las que se pueda reducir la eficacia o aumentar la toxicidad.
- Asociar el segundo FAE y evaluar la eficacia de la asociación antes de retirar el primer FAE.
- Empezar con dosis bajas del segundo FAE y, si aparece toxicidad, reducir la dosis del primer FAE para permitir aumentar más, si es necesario, la dosis del segundo.
- Si se controlan las crisis, intentar reducir la dosis del primer FAE, especialmente si hay efectos adversos y, tras seis meses sin crisis, retirar el primero para dejar monoterapia con el segundo.
- Si al retirar el primer FAE reaparecen las crisis, continuar con la biterapia a las dosis que eran eficaces y bien toleradas.
- Si dos FAE no controlan las crisis:
 - Considerar otra biterapia.
 - Reconsiderar el diagnóstico, valorar el cumplimiento y la existencia de factores desencadenantes.
 - Considerar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.
 - Considerar triterapia con los mismos criterios que con la biterapia³⁴.

El diagnóstico preciso del tipo de epilepsia que tiene la persona es vital para encontrar un tratamiento eficaz. Hay muchas formas diferentes de controlar exitosamente las crisis. Los médicos que tratan las crisis epilépticas provienen de muchos campos diferentes de la medicina e incluyen neurólogos, pediatras, neurólogos pediátricos, internistas y médicos de familia, así como neurocirujanos. Un epileptólogo es un médico que ha terminado una formación avanzada y se especializa en el tratamiento de las epilepsias.

Una vez que se ha diagnosticado la epilepsia, es importante que el tratamiento se inicie lo más pronto posible. Las investigaciones indican que los medicamentos y otros tratamientos pueden ser menos exitosos una vez que se hayan consolidado las crisis epilépticas y sus efectos. Hay varios métodos de tratamiento que se pueden utilizar dependiendo de la persona y del tipo de epilepsia. Si las crisis no se controlan rápidamente, se debe considerar referir al paciente a un epileptólogo en un centro especializado de epilepsia para que se pueda hacer un análisis detallado de las opciones de tratamiento, incluyendo enfoques dietéticos, medicamentos, dispositivos y cirugía, para así obtener el tratamiento anticonvulsivo más adecuado³⁵.

A pesar del advenimiento de múltiples fármacos antiepilépticos, en la última década; un tercio de los pacientes con epilepsia son refractarios al tratamiento. Lo que acarrea aumento en los costos, la morbilidad y mortalidad de esta población. Ahora se conoce que los mecanismos anteriormente descritos son los responsables de la mayoría de estos fracasos terapéuticos, lo que obliga a la comunidad científica a plantear investigaciones, con el fin de buscar nuevas estrategias de manejo, como una alternativa de solución a esta problemática.

Entre estas estrategias podemos nombrar las siguientes: producción de sustancias que inhiban directa y específica de los transportadores multidrogas, inhiban modulación funcional de los transportadores, modulación transcripcional de los transportadores, creación de vías puentes (Bypass) de los transportadores en la barrera hemato-encefálica y creación de nuevos antiepilépticos con mecanismos de acción diferentes de aquellos usados por los fármacos actuales.

En pacientes con epilepsia refractaria, varias combinaciones de medicamentos pueden intentarse. Aunque la terapia combinada puede ayudar a reducir el número total de episodios, polifarmacia a menudo lleva a un incremento de los efectos adversos. Existen opciones no farmacológicas, las cuales representan un componente importante del enfoque terapéutico para la epilepsia refractaria.

5.3 Dieta

Los enfoques alimenticios y otros tratamientos pueden ser más apropiados dependiendo de la edad de la persona y el tipo de epilepsia. A menudo se usa una *dieta cetogénica*, con su alto contenido de grasa y bajo contenido de carbohidratos, para tratar las epilepsias resistentes a los medicamentos. Esta dieta induce un estado de cetosis, que significa que el organismo descompone las grasas en lugar de los carbohidratos para sobrevivir. Una dieta cetogénica reduce eficazmente las crisis en algunas personas, especialmente en los niños con ciertas formas de epilepsia. Los estudios han demostrado que más del 50 por ciento de las personas que tratan la

dieta cetogénica tiene una mejora superior al 50 por ciento en el control de las crisis y el 10 por ciento deja de tener crisis. Algunos niños pueden suspender la dieta cetogénica después de varios años y permanecer libres de crisis, pero eso se hace bajo la estricta supervisión y monitoreo de un médico.

La dieta cetogénica no es fácil de mantener, ya que requiere ceñirse estrictamente a un rango limitado de alimentos. Los posibles efectos secundarios incluyen retraso en el crecimiento debido a la carencia nutritiva y acumulación de ácido úrico en la sangre, lo que puede causar cálculos renales.

Los investigadores están buscando versiones modificadas y alternativas para la dieta cetogénica. Por ejemplo, los estudios muestran resultados prometedores para una dieta modificada de Atkins y para un tratamiento de bajo índice glucémico. Ambas dietas son menos restrictivas y más fáciles de seguir que la dieta cetogénica, pero todavía faltan ensayos controlados aleatorios que evalúen estos enfoques.

5.4 Cirugía

Generalmente, se recomienda la evaluación de las personas para cirugía solamente después de que persisten las crisis focales a pesar de que la persona ha tratado por lo menos dos medicamentos escogidos adecuadamente y bien tolerados o si hay una *lesión* cerebral identificable (un área disfuncional del cerebro) que se cree es la causante de las crisis. Cuando se considera que la persona es una buena candidata para la cirugía, los expertos generalmente están de acuerdo en que debe realizarse lo más pronto posible.

La evaluación quirúrgica tiene en cuenta el tipo de crisis, la región del cerebro involucrada y la importancia de la zona del cerebro donde se originan las crisis (llamado foco) para el comportamiento diario. Antes de la cirugía, se monitorea minuciosamente a las personas con epilepsia con el fin de determinar la ubicación exacta en el cerebro donde se originan las crisis. Se pueden implantar electrodos para registrar la actividad de la superficie del cerebro, lo que da información más detallada que un EEG del cuero cabelludo externo. Los cirujanos suelen evitar operar en las zonas del cerebro que son necesarias para el habla, el movimiento, la sensación, la memoria y el pensamiento, u otras habilidades importantes. Se puede usar la IRMf para localizar dichas zonas “elocuentes” del cerebro.

Aun cuando la cirugía puede reducir significativamente las crisis o incluso detenerlas en muchas personas, cualquier tipo de cirugía implica cierto nivel de riesgo. La cirugía para la epilepsia no siempre reduce exitosamente las crisis epilépticas y puede causar cambios cognitivos o de personalidad, así como incapacidad física aún en personas que son excelentes candidatas para la cirugía. No obstante, varios estudios han demostrado que, cuando los medicamentos fallan, la cirugía tiene mucha más probabilidad de curar las crisis que intentar recetar otros medicamentos. Cualquier persona que esté pensando someterse a una cirugía para la epilepsia debe hacerse una evaluación en un centro de epilepsia con experiencia en las técnicas quirúrgicas y debe consultar con los epileptólogos para discutir los riesgos de la cirugía en comparación con el deseo de no volver a tener crisis.

Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de los trastornos de epilepsia incluyen:

- Cirugía para extirpar un foco epiléptico, que involucra extraer el área definida del cerebro donde se originan las crisis, es el tipo más común de cirugía para la epilepsia. Los médicos pueden referirse a esta cirugía como una *lobectomía* o *lesionectomía*, y es apropiada sólo para las crisis focales que se originan en una sola área del cerebro. En general, las personas tienen una mayor probabilidad de llegar a ser libres de crisis después de la cirugía si tienen un foco epiléptico pequeño y bien definido. El tipo más común de lobectomía es la *resección del lóbulo temporal*, que se realiza para las personas con epilepsia del lóbulo temporal medial. Al realizar una resonancia magnética, se ve a uno de los hipocampos (hay dos, uno a cada lado del cerebro) encogido y con cicatrices.
- Cuando las crisis se originan en alguna parte del cerebro que no se puede extirpar, los cirujanos pueden realizar un procedimiento conocido como *transección subpial múltiple*. Durante este tipo de operación, los cirujanos hacen una serie de cortes diseñados para prevenir que las crisis se propaguen a otras partes del cerebro, a la vez que dejan intactas las capacidades normales de la persona.
- La *callosotomía* o el corte de la red de conexiones neuronales entre las mitades derecha o izquierda (*hemisferios*) del cerebro, se hace principalmente en niños con crisis graves que se inician en una mitad del cerebro y se propagan hacia la otra. La callosotomía puede eliminar las crisis de caída y otras crisis generalizadas. Sin embargo, el procedimiento no detiene las crisis en el lugar del cerebro donde se originan y estas crisis focales pueden incluso empeorar después de la cirugía.
- *Hemisferectomía* y *hemisferotomía* que involucran retirar la mitad de la corteza cerebral, que es la capa exterior del cerebro. Estos procedimientos se usan principalmente en niños que tienen crisis que no responden a los medicamentos debido a una lesión en solo la mitad del cerebro, como ocurre con la encefalitis de Rasmussen. Aunque este tipo de cirugía es muy radical y se realiza solo como última opción, con un intenso programa de rehabilitación, los niños pueden recuperar muchas habilidades.

5.5 Dispositivos

La estimulación eléctrica del cerebro sigue siendo una estrategia terapéutica de interés para las personas con formas de epilepsia resistentes a la medicación que no son candidatas para la cirugía.

El *estimulador del nervio vago*, un dispositivo para el tratamiento de la epilepsia, fue aprobado en 1997 por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). El estimulador del nervio vago se implanta quirúrgicamente bajo la piel del pecho y se adhiere al nervio vago en la parte baja del cuello. Este dispositivo envía descargas de energía eléctrica al cerebro por vía del

nervio vago. En promedio, esta estimulación reduce las crisis en un 20 a 40 por ciento. Generalmente, los pacientes no pueden dejar de tomar los medicamentos antiepilépticos por el hecho de tener el estimulador, pero por lo general tienen menos crisis y tal vez puedan reducir la dosis de sus medicamentos.

El *estimulador para la neuroestimulación reactiva* es un dispositivo que se implanta para analizar los patrones de la actividad cerebral y detectar una próxima crisis. Una vez detectada la posibilidad de una crisis, el dispositivo administra una intervención, como la estimulación eléctrica o un medicamento de acción rápida, para evitar que se produzca la crisis. Estos dispositivos también se conocen como sistemas de circuito cerrado. El estimulador NeuroPace, uno de los primeros dispositivos de circuito cerrado para la neuroestimulación reactiva, recibió aprobación previa a la comercialización por parte de la FDA a finales de 2013 y está disponible para los adultos con epilepsia resistente a la medicación (también conocida como epilepsia intratable, es decir, que es difícil de tratar porque no responde bien a los ensayos de por lo menos dos medicamentos).

Los dispositivos experimentales, son lo que no han sido aprobados por la FDA para uso en los Estados Unidos (a la fecha de marzo de 2015):

- El dispositivo para la estimulación cerebral profunda utiliza impulsos eléctricos suaves. Este tipo de estimulación cerebral ha sido probada como un tratamiento para la epilepsia en varias regiones diferentes del cerebro. El dispositivo es un implante quirúrgico de un electrodo conectado a un generador de pulso, similar a un marcapasos, que da estimulación eléctrica a zonas específicas del cerebro para regular las señales eléctricas en los circuitos neuronales. La estimulación de una zona conocida como el núcleo talámico anterior ha sido particularmente útil para proporcionar por lo menos alivio parcial de las crisis en las personas que tenían formas de la enfermedad resistentes a la medicación.
- Un informe sobre la estimulación del nervio trigémino (que usa señales eléctricas para estimular partes del nervio trigémino y las regiones del cerebro afectadas) mostró tasas de eficacia similares a las de la estimulación del nervio vago, con tasas de respuesta de un 50 por ciento aproximadamente. (Una respuesta se define como alguien que tiene una reducción de más de un 50 por ciento en la frecuencia de las crisis). Aunque se han informado de casos en que se logra que desaparezcan las crisis, estos casos siguen siendo poco frecuentes con ambos métodos. Al momento de escribir esto, había un dispositivo de estimulación del nervio trigémino disponible para uso en Europa, pero aún no había sido aprobado en los Estados Unidos.
- La estimulación magnética transcutánea involucra un dispositivo que se coloca fuera de la cabeza para producir un campo magnético para inducir una corriente eléctrica en las zonas cercanas del cerebro. Se ha demostrado que reduce la actividad cortical asociada con síndromes de epilepsia específicos³⁶

CAPITULO VI. PRONÓSTICO E IMPACTO

6.1 Impacto en la vida diaria

La mayoría de las personas con epilepsia puede hacer las mismas cosas que las personas sin la enfermedad y vivir una vida exitosa y productiva. En la mayoría de los casos, no afecta la elección de trabajo o el rendimiento. Sin embargo, una tercera parte de las personas con epilepsia, podrían tener síntomas cognitivos o neuropsiquiátricos concurrentes que pueden afectar negativamente la calidad de vida. Muchas personas con epilepsia se benefician enormemente con los tratamientos disponibles y algunas pueden pasar meses o años sin tener una crisis. Sin embargo, las personas con epilepsia resistente al tratamiento pueden tener hasta cientos de crisis por día o pueden tener una crisis al año, a veces con consecuencias incapacitantes. En promedio, tener epilepsia resistente al tratamiento está relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo si las crisis se iniciaron temprano en la niñez. El resultante deterioro puede estar relacionado con las condiciones subyacentes que causaron la epilepsia y no con la epilepsia misma³⁷.

6.2 Salud mental y estigma

La depresión es común entre las personas con epilepsia. Se estima que una de cada tres personas con epilepsia tendrá depresión en algún momento de su vida, a menudo acompañada de síntomas de trastornos de ansiedad. En los adultos, la depresión y la ansiedad son los dos diagnósticos más frecuentes relacionados con la salud mental. En los adultos, un cuestionario de detección de la depresión diseñado específicamente para la epilepsia ayuda a los profesionales de la salud a identificar a las personas que necesitan tratamiento. La depresión y la ansiedad en personas con epilepsia deben tratarse con consejería o con la mayoría de los mismos medicamentos que se usan en las personas que no tienen epilepsia. Las personas con epilepsia no deberían simplemente aceptar que la depresión forma parte de su trastorno, sino que deberían consultar los síntomas y sentimientos con los profesionales de la salud.

En comparación con otros niños, los niños con epilepsia también corren un mayor riesgo de desarrollar depresión o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. En algunos niños, los problemas de comportamiento pueden preceder a la aparición de las crisis.

Los niños son especialmente vulnerables a los problemas emocionales causados por la ignorancia o la falta de conocimiento de otras personas acerca de la epilepsia. Esto a menudo da lugar a la estigmatización, acoso o burlas hacia un niño que tiene epilepsia. Dichas experiencias pueden causar que el niño quiera evitar la escuela y otros entornos sociales. Los servicios de consejería y los grupos de apoyo pueden ayudar a las familias a hacer frente a la epilepsia de una manera positiva³⁸.

Pronostico

El pronóstico en la epilepsia implica varias probabilidades: alcanzar la remisión de las crisis epilépticas (CE) de forma espontánea o bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE); mantener esta remisión de manera prolongada, incluso tras la retirada de los mismos; o no alcanzar el control de las CE a pesar del tratamiento oportuno³⁹.

Respecto al tratamiento médico, el 70% de las personas con epilepsia se controlan adecuadamente con fármacos y en el 30% restante las crisis continúan a pesar de los fármacos. En estos casos hay que probar otras alternativas como la cirugía o la neuroestimulación. Entre un 60 y un 80% de los pacientes pueden llegar a estar sin crisis durante 5 años, con fármacos o sin ellos.

Existen algunos tipos de epilepsias que se inician en la infancia y remiten de forma espontánea en la adolescencia o en el adulto joven. También se han descrito epilepsias del lóbulo frontal, temporal y parietal de inicio en la infancia o en la edad adulta que pueden remitir espontáneamente⁴⁰

CAPITULO VII. ASPECTOS METODOLÓGICOS

7.1 Tipo de estudio:

El tipo de estudio que se hizo para esta monografía es una revisión documental

7.2 Criterios de búsqueda:

Las bases de datos que se emplearon para la búsqueda documental fueron: Clinical Key, Chochrane, Scielo, Pubmed. Los criterios de la búsqueda fueron artículos, guijas, libros y revistas que corresponden entre los años 2000-2018, en idioma español e ingles.

Se utilizaron los siguientes términos DeCs: Epilepsia Refractaria, Adulto Joven, Anticonvulsivantes.

CAPITULO VIII. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

8.1 Recursos Humanos:

Este estudio fue realizado por Natalia Garay, Vanessa González y María Paulina Racedo.

Asesorías de la Dra. Mariel Borda docente Universidad del Norte, Dr. Osvaldo Lara, Neurólogo Clínica de La Costa y docente Universidad del Norte, Dr. Víctor Flores y docentes del Departamento de Salud Publica, División Ciencias de la Salud.

8.2 Presupuesto

El Presupuesto que se empleó para la elaboración se encuentran en el anexo no. 2

VIII. CONCLUSIONES

- La epilepsia es una de las cinco enfermedades neurológicas más frecuentes, correspondiente aproximadamente al 1 % de la población mundial; En Colombia, se reportó una prevalencia a la epilepsia de 10,5 por cada 1000

habitantes, lo que correspondería al 1,3 % de la población total colombiana y de la epilepsia refractaria, se habla de una prevalencia de 1,3 por cada 3000 pacientes diagnosticados con epilepsia normal de base.

- Solo un 37% de la población general tiene acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuado, ya que, este no está basado únicamente en la formulación de anticonvulsivantes, si no también en un manejo clínico multidisciplinario y psicosocial fundamental para la respuesta y adherencia al tratamiento
- Existen varios estudios realizados en humanos con diagnóstico de epilepsia, que muestran la existencia de dos teorías o métodos por el cual el cuerpo humano genera tolerancia o resistencia a los fármacos anticonvulsivantes; la primera teoría nos habla de factores ambientales que influyen en la generación de la epilepsia refractaria; y la segunda teoría nos habla de la sobreexpresión de proteínas resistentes a fármacos en el organismo como las MDR1 y MRP1.
- Existen condiciones psicopatológicas asociadas a la epilepsia refractaria, como la depresión en un 33%, ansiedad que es común en niños y adolescentes; psicosis; alteraciones cognitivas como dificultades para el aprendizaje.
- Los factores de riesgo para presentar epilepsia son muy amplios, entre los que podemos encontrar traumatismo craneal, tumor cerebral, infección neuro meníngea, siendo ésta última la más importante.
- Las causas existentes de la epilepsia, se dividen en hereditarias, congénitas o adquiridas, siendo las congénitas y las adquiridas las más prevalentes.
- Generalmente, a los pacientes que padecen de epilepsia refractaria, se les emplea una terapia combinada de Fármacos antiepilépticos llamada “poli terapia racional” ,que buscará combinaciones que aumenten la eficacia y minimicen los efectos adversos.
- Hay opciones de tratamiento no farmacológicas, las cuales representan un componente importante del enfoque terapéutico para la epilepsia refractaria; Una de estas opciones es la estimulación del nervio vago, otras incluyen la cirugía de la epilepsia, dieta cetogénica y neuroestimulación sensible.
- Es muy importante que los pacientes y familiares de estos tengan pleno conocimiento sobre su enfermedad por medio de estudios como este, ya que, se puede buscar la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fundación Canná. net [Internet]. España: n.d. Epilepsia refractaria infantil y cannabis. [consultado febrero, 15, 2020]. Disponible en: https://biblioteca.uah.es/investigacion/documentos/ejemplosVANCOUVER_Web-MMSS.pdf.
2. Minsalud.net [Internet]. Colombia: 13. 02. 2017. Epilepsia: mucho más que convulsiones [consultado febrero, 17, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
3. Paho.org.net [Internet]. Panamá: 2008. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica. [consultado febrero, 18, 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Informe_sobre_epilepsia.pdf
4. Vásquez, S. et al. Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2019 [citado 14 Feb 2020];78(1):14-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2019/rmn191c.pdf>
5. Minsalud.net [Internet]. Colombia: 13. 02. 2017. Epilepsia: mucho más que convulsiones [consultado febrero, 17, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
6. Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. Scielo Acta Neurol Colomb [Internet]. 2010 [citado 118 Feb 2020]; 35:46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v26n1/v26n1a05.pdf>
7. Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. [Internet]. 2010 [citado 118 Feb 2020]; 35:46. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_1-33-46.pdf
8. Targas E, et al. ALADE: Tratamiento farmacológico de las epilepsias, [Internet]. ed. Leitura medica Ltda: (Sao paulo); 2014; citado 5 abr 2020]. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/TratamientoFarmacologico-ALADE.pdf>
9. Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. [Internet]. 2010 [citado 118 Feb 2020]; 35:46. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_1-33-46.pdf
10. Targas E, et al. ALADE: Tratamiento farmacológico de las epilepsias, [Internet]. ed. Leitura medica Ltda: (Sao paulo); 2014; citado 5 abr 2020]. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/TratamientoFarmacologico-ALADE.pdf>

11. Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. [Internet]. 2010 [citado 118 Feb 2020]; 35:46. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_1-33-46.pdf
12. Sisodiya S.M, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain a journal of neurology. [Internet]. 2002 [citado 19 Feb 2020]; 22:31. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/125/1/22/306366>
13. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
14. Mayor, L C et al. Depresión y epilepsia. [Internet]. 2006[citado 19 Feb 2020]; 278:292. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/2006_22_3_278.pdf
15. Minsalud.net [Internet]. Colombia: 13. 02. 2017. Epilepsia: mucho más que convulsiones [consultado febrero, 17, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
16. Minsalud.net [Internet]. Colombia: 13. 02. 2017. Epilepsia: mucho más que convulsiones [consultado febrero, 17, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Epilepsia-mucho-mas-que-convulsiones.aspx>
17. Cochrane.org [Internet]: Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. 2018. Tratamiento complementario con rufinamida para la epilepsia refractaria. [consultado febrero, 18, 2020]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD011772/EPILEPSY_tratamiento-complementario-con-rufinamida-para-la-epilepsia-refractaria
18. Ingrassia, V Avances en epilepsia: lanzan un nuevo tratamiento de una sola toma oral. [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2020]; 278:292. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2017/11/20/avances-en-epilepsia-lanzan-un-nuevo-tratamiento-de-una-sola-toma-oral/>
19. Vásquez, S. et al. Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2019 [citado 14 Feb 2020];78(1):14-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2019/rmn191c.pdf>
20. San Joan De Deu [Internet]. n.d. Dieta cetogénica, aspectos clínicos y aplicación dietética. [Consultado el 16, marzo, 2020]. Disponible en: https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/dieta_cetogenica_pt_01.pdf

21. Fisher, R. Definición clínica práctica de la epilepsia. Informe oficial de la Ilae [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2020];78(1):14-20. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition-2014-Epilepsia-Spanish.pdf>
22. Schefer, I.E, et al. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE[Internet]. 2017 [citado 24 Feb 2020];78(1): <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Spanish.pdf>
23. Fisher, R. Definición clínica práctica de la epilepsia. Informe oficial de la Ilae [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2020];78(1):14-20. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition-2014-Epilepsia-Spanish.pdf>
24. Torres, M, Castillo, E, Camargo, JM. Resistencia farmacológica en epilepsia. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2007 [citado 28 Feb 2020]; 278:285. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/2007_23_4_278.pdf
25. Torres, M, et al. Resistencia farmacológica en epilepsia. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2007 [citado 28 Feb 2020]; 278:285. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/2007_23_4_278.pdf
26. Torres, M, et al. Resistencia farmacológica en epilepsia. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2007 [citado 28 Feb 2020]; 278:285. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/2007_23_4_278.pdf
27. Elsevier.org [Internet]: De Sousa, L. et al. 2011. Crisis epilépticas sintomáticas agudas: estudio basado en una población de adultos mayores [consultado 05, marzo 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-crisis-epilepticas-sintomaticas-agudas-estudio-S1853002811000115>
28. Elsevier.org [Internet]: De Sousa, L. et al. 2011. Crisis epilépticas sintomáticas agudas: estudio basado en una población de adultos mayores [consultado 05, marzo 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-crisis-epilepticas-sintomaticas-agudas-estudio-S1853002811000115>
29. Ministerio de salud Perú.net [Internet]. Perú: 2015 Guía De Práctica Clínica de Epilepsia [consultado marzo, 7, 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>
30. Ministerio de salud Perú.net [Internet]. Perú: 2015 Guía De Práctica Clínica de Epilepsia [consultado marzo, 7, 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>

31. Samuel, W. [Internet]. 2017. Epilepsias. [Consultado el 8, marzo 2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/464525744/Mehu131-U1-T2-Epilepsias-2>
32. Guías Neurologías [Internet]: 2012. Guías diagnósticas y terapéuticas de la sociedad española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en Epilepsia [consultado 07, marzo 2020]. Disponible en: <http://www.epilepsiasen.net/wp-content/uploads/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>
33. Minsalud.net [Internet]. Colombia: 2010. Ley 1414. [consultado marzo, 7, 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IGUB/ley-1414-2010.pdf>
34. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
35. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
36. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
37. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
38. National Institute Neurological Disorders and stroke [Internet]. 2015. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación. [Consultado el 22,02, 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm.
39. Clinic Barcelona [Internet]: n.d. Pronóstico de la Epilepsia [consultado 09, marzo 2020]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/epilepsia/evolucion-de-la-enfermedad>

40. Clinic Barcelona [Internet]: n.d. Tratamiento de la Epilepsia [consultado 09, marzo 2020]. Disponible en:
<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/epilepsia/evolucion-de-la-enfermedad>

Referencias consultadas

https://www.researchgate.net/profile/PJ_Serrano_Castro/publication/11032160_Refractory_epilepsy_in_adults/links/0c96051c743cf4853a000000/Refractory-epilepsy-in-adults.pdf

<http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n4/a07v27n4.pdf>

<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v78n5/art04.pdf>

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-47052004000100005&script=sci_arttext

https://www.researchgate.net/profile/Manuel_Arias2/publication/9060108_Topiramate_therapy_in_patients_with_refractory_epilepsy/links/591587b3a6fdcc963e831395/Topiramate-therapy-in-patients-with-refractory-epilepsy.pdf

http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/a_3_n1_completa.pdf#page=4

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314001200>

<https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2010/cc101c.pdf>

http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/10007/Calderon_ts.pdf?sequence=4&isAllowed=y

https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/40476083/National_consensus_on_the ketogenic_diet20151129-8678-g0prra.pdf?1448813978=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DNational_consensus_on_the_ketogenic_diet.pdf&Expires=1591827674&Signature=Uo0p9CFB7pNk7Kcxb7z~8N9TsG0Hmq8usSE4YshiDqVdcii64OCHFMTi5c6TgsvGWp1IUHrzBUcdGFSBw5KakSGZAHNnmlmKsmLNy0lqdE1pfxHnj2AG~odEcbuTCBEcBtZr5O9liWo1VK0OsMDLqdOF05DXzHktjoMBJpk5wh0C7ZV8Y7jO~ofna7f5rMRdO6spYBVRwU33bv0MLSrnhFiSb-VNoe-v6EMx-CmIEJNESWraGZFkE19gaGEDk4KoKHWiR9-

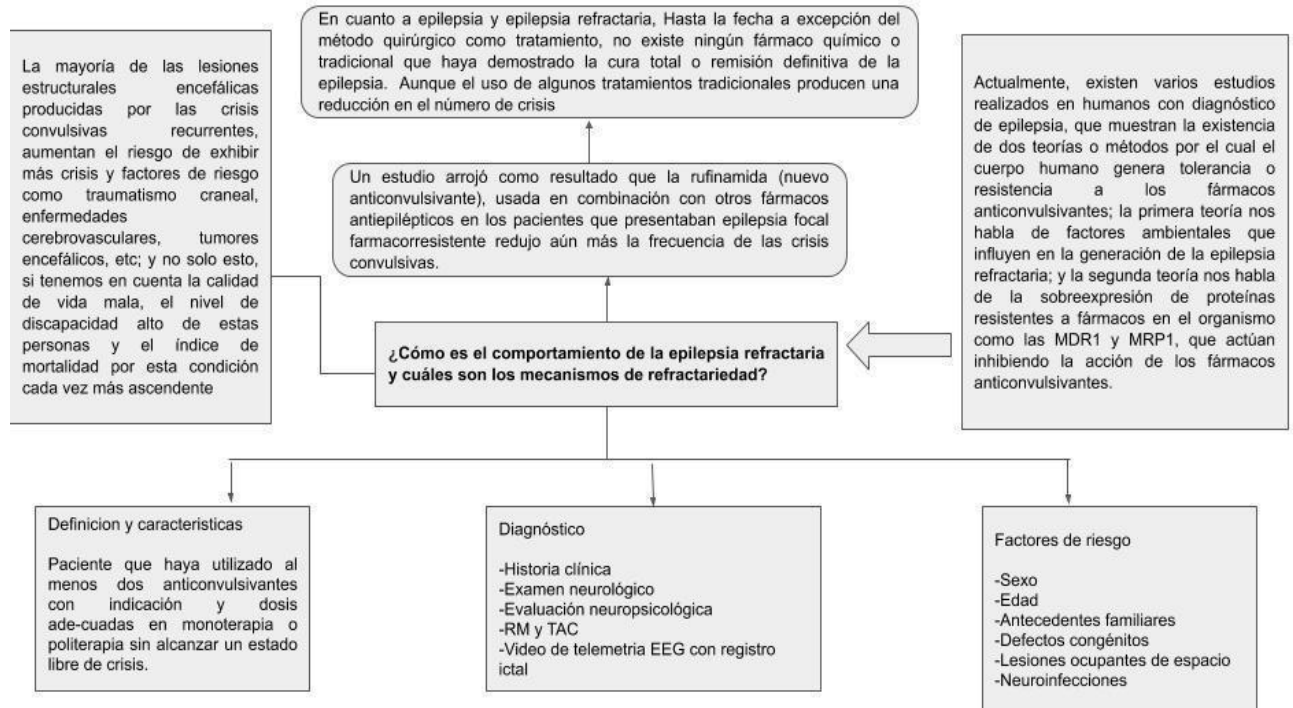
[B1z5i4vjfify0UEw~EAI6~25ZPhkHFvSEPpgW2yW91NA9pJeE3Hyi586i4R8rVV6Tfza
2T5vLa4k-dA_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://www.redalyc.org/pdf/3720/372036926008.pdf)

<http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/07/Nm052-09.pdf>

<https://www.redalyc.org/pdf/3720/372036926008.pdf>

Anexo No.1

Árbol del problema



Anexo No.2

PRESUPUESTO

I. Recursos Humanos

Grupos de investigación	300.000 COP
Asesores	1.000.000 COP
Personal de Apoyo	200.000 COP

II. Gastos generales

Transporte	10.000 COP
Fotocopias	50.000 COP
Elementos de oficina	40.000 COP
Transcripción de documentos	0 \$
Búsqueda de evidencia	0 \$
Otros	

TOTAL → 1.500.100 COP