

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua**  
**Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-Managua**



**Tesis para optar al título de Médico Especialista en Pediatría**

**Tema:** Comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

**Autor:** Dra. Ángela María Solís González  
Médico Residente de Pediatría

**Tutor:** Dr. Marco Urrutia  
Médico Especialista en Neurología Pediátrica

Managua, Nicaragua Febrero, 2021

**"La libertad y la salud se asemejan:  
su verdadero valor se conoce cuando nos faltan"**

**Henri Becque.**

## **Dedicatoria**

A Dios, por ser mi fortaleza y mi guía durante los momentos más difíciles.

A mi padre: Manuel Reynerio Solís Q.E.P.D por haber sido mi mejor maestro, por su amor incondicional hasta el día de su muerte y por ser parte fundamental en mi formación en todos los sentidos.

A mi madre: Martha Lorena González por estos años de sacrificio y esfuerzo en pago al constante apoyo y el infinito amor que desde siempre me ha brindado.

Sin ellos lo logrado hasta el momento no hubiera sido realizado.

*Dra. Ángela María Solís González*

## **Agradecimientos**

Agradezco en primer lugar a Dios, quien me dio la vida y puso en mí el espíritu del servicio médico y el amor por los demás.

En segundo lugar, a mi padre: Manuel Reynerio Solís, por todo el esfuerzo de tantos años, por darme ejemplo de superación y responsabilidad, aspectos fundamentales que hoy me permiten llegar a culminar con éxito una etapa más de mi formación académica.

De manera especial, a mi tutor científico, al: Dr. Marco Urrutia Rodríguez, por su incondicional apoyo y el gran aporte a mi trabajo, fruto de su amplia experiencia en el campo de la Neurología Pediátrica.

Al Hospital Manuel de Jesús Rivera por acogerme y darme la oportunidad de formarme como médico y revolucionario.

*Dra. Ángela María Solís González*

## **Opinión de Tutor**

La epilepsia es una entidad crónica que cursa con crisis epilépticas recurrentes, con manifestaciones clínicas diversas, con una incidencia mundial entre 1.3 %. Teniendo una respuesta favorable en un 70-80 %. Sin embargo, existe un 20-30% de estos pacientes en los cuales no van a responder a la monoterapia y por tanto se requerirá de un replanteamiento de la terapia adecuada tanto de las crisis como de la epilepsia misma y la utilización de dos o más fármacos anti convulsivos para poder lograr al menos una reducción de más del 50% de las crisis y poder evaluar un tratamiento quirúrgico de estos pacientes. Es por ello que consideró de gran utilidad poder contar con un primer estudio que permita evaluar el comportamiento de nuestros pacientes con epilepsia de difícil control en nuestro hospital y poder poner en contexto las necesidades de estos niños para mejorar su calidad de vida y por otro lado las necesidades del servicio para poder hacer un mejor diagnóstico y por ende un mejor abordaje terapéutico. Por ende, nos complace la realización de este trabajo de parte de la Dra. Solís porque nos da una fotografía de lo mucho que se hace a pesar de los escasos recursos con los que contamos.

Marco Urrutia.

**Comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.**

**Autor:** Solís González Ángela María.

**Tutor:** Urrutia Marco, Especialista en Pediatría y Neurología.

**Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.**

---

**RESUMEN**

**Introducción:** La Epilepsia es una enfermedad cerebral crónica de etiología diversa, caracterizada por disfunción recurrente, episódica y temporal del sistema nervioso central que es resultado de una descarga excesiva de neuronas.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

**Diseño metodológico:** Observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, con un total de 54 expedientes. Los datos se analizaron mediante un programa estadístico y se aplicó métodos de estadística descriptiva. Se presentaron en tablas y gráficas.

**Resultados:** El mayor rango de edad estuvo entre de 1 a 5 años; predominó el sexo masculino, la procedencia prevaleció la de zona urbana. El inicio de la enfermedad se dio en mayor frecuencia entre la edad de 1-5 años; el tipo de convulsión fue la de tipo focal. Se encontró en una pequeña cantidad la variable del síndrome epiléptico de Lennox-Gastaut. El fármaco más utilizado como control previo fue el ácido valproico. La combinación de fármacos más utilizada casi en un tercio de la población fue el ácido valproico más carbamazepina. La respuesta al tratamiento con un control menor del 50% se observó en la mitad de la población.

---

**Palabras clave:** epilepsia, difícil control, ácido valproico

## Abreviaturas

ILAE	Liga internacional contra la epilepsia
EEG	Electroencefalograma
TC	Tomografía computarizada
RM	Resonancia magnética
VPA	Acido valproico
CLZ	Clonazepam
CLB	Clobazan
HIMJR	Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera
MINSA	Ministerio de Salud de Nicaragua
FAE	Fármacos antiepilépticos
SNC	Sistema Nervioso Central
SEN	Sociedad Española de Neurología
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
EE. UU	Estados Unidos
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
PET	Tomografía por emisión de positrones
MRP	Proteína Resistente a múltiples fármacos
BCRP	Proteína resistente al cáncer de mama
VGSC	Canal de sodio dependiente de voltaje
DEA	Drogas antiepilépticas
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
HMPAO	Hexametil propilen amino oxamina

## Índice

<b>I. Dedicatoria</b> .....	<b>iv</b>
<b>II. Agradecimientos</b> .....	<b>iii</b>
<b>III. Resumen</b> .....	<b>vii</b>
<b>IV. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>V. Antecedente</b> .....	<b>3</b>
<b>VI. Justificación</b> .....	<b>6</b>
<b>VII. Planteamiento del problema</b> .....	<b>8</b>
<b>VIII. Objetivos</b> .....	<b>9</b>
<b>IX. 4.1. Objetivo general</b> .....	<b>9</b>
<b>X. 4.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>9</b>
<b>XI. Marco teórico</b> .....	<b>10</b>
<b>XII. Diseño metodológico</b> .....	<b>39</b>
<b>XIII. Resultados</b> .....	<b>50</b>
<b>XIV. Análisis y discusión de los resultados</b> .....	<b>61</b>
<b>XV. Conclusiones</b> .....	<b>64</b>
<b>XVI. Recomendaciones</b> .....	<b>65</b>
<b>XVII. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>66</b>
<b>XVIII. Anexos</b> .....	<b>68</b>



## I. Introducción

La Epilepsia es una enfermedad cerebral crónica de etiología diversa, caracterizada por disfunción recurrente, episódica y temporal del sistema nervioso central que es resultado de una descarga excesiva de neuronas (sheng, liu, & Qin, 2018). La ILAE la define como la enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación, 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 y diagnóstico de un síndrome de epilepsia (Fisher, Acevedo, & arzimanoglou, 2017).

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) clasifica las crisis según el inicio en focales, generalizadas, combinada y de inicio desconocido, con subcategorías de motoras y no motoras, y para las crisis focales sin y con alteración del nivel de conciencia (Fisher, Acevedo, & arzimanoglou, 2017).

Es un trastorno neurológico habitual en la edad infantil y su frecuencia es del 1-3% de la población mundial afectando de cuatro a seis casos por cada 1000 niños, con un pico de incidencia del 76.8% antes de la adolescencia. (Berman MDR, 2007). El 70% de los pacientes evoluciona adecuadamente al tratamiento; sin embargo, existe un 20-30% de los cuales es necesario el uso de 2 o más fármacos y a esto se le conoce como epilepsia de difícil control, definida por la (ILAE) como el fracaso de dos esquemas terapéuticos (monoterapia o combinados) adecuadamente utilizados y tolerados (Fisher, Acevedo, & arzimanoglou, 2017).

En Nicaragua no se dispone de bases de datos ni estudios sobre el comportamiento clínico de la epilepsia de difícil control; no obstante, su frecuencia es significativa y exige un diagnóstico de certeza a fin de evitar un diagnóstico etiológico tardío por las complicaciones graves a corto, mediano y largo plazo, por lo que se pretende describir el comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta

externa de neuropediatría del Hospital Escuela Manuel de Jesús Rivera de Enero, 2020 a diciembre, 2020.

## II. Antecedentes

A nivel Internacional:

Durante el año 2002-2006, se realizó en La Habana, Cuba, un estudio descriptivo, de carácter longitudinal prospectivo, sobre epilepsia infantil de difícil control en el Hospital Pediátrico Docente “Juan Márquez”. Se estudiaron 111 pacientes, 70 varones (63,0%) para una proporción de 18:10. El inicio de las crisis, se produjo en el primer año de vida en más del 70 por ciento de los pacientes. Las epilepsias más frecuentes fueron las focales (39,7%), seguidos por el Síndrome de West (23,4%). Las focales asociadas a espasmos epilépticos, representan el 18,9% y solo el 4,5% presentó crisis generalizadas.

Se realizó estudios de neuroimagen a un total de 108 pacientes (97,3%), en 20 pacientes se realizó solo la TC, en 19 pacientes solo la RM y en 69 (64%) se realizaron los dos estudios. En los estudios electroencefalográficos (EEG) mostró el predominio de paroxismos en el lóbulo frontal, con propagación a regiones centro temporales (45%) y en el 20% de los pacientes los paroxismos fueron generalizados.

La TC con gran predominio de lesiones de atrofia cortical ya sea localizada o difusa, presentes en más de 45% de los pacientes. Se reportaron otras lesiones estructurales evidentes, como agenesia del cuerpo caloso, quistes porencefálicos e hipoplasia cerebelosa en el 12,6% de casos.

La droga más efectiva en la politerapia fue sin dudas el VPA (32,5%), seguido por las asociaciones VPA-CLZ (16,2%) y VPA-CLB (12,6%). Los benzodicepinas se utilizaron solas en el 11,7% de los niños. Otras combinaciones de drogas fueron menos utilizadas como: fenobarbital, carbamazepina, etosuximida y fenitoína.

En España en el año 2008 – 2010 Se realizó un estudio de prevalencia e incidencia de la epilepsia en la sección de neuropediatría de la Universidad de Zaragoza, con el objetivo de describir y analizar las características de la Epilepsia en la edad pediátrica, encontrando una incidencia de 31% sintomáticas, 32% idiopáticas con prevalencia de 46% sintomáticas y

26% criptogénicas, todos con control prolongado de 8 años, mayor en epilepsias sintomáticas en edades de 3 a 5 años. Las pruebas más utilizadas siendo neuroimagen y EEG, asociadas a las etiologías más frecuente, tales como: encefalopatías prenatales 24%, y el 16% idiopáticas generalizadas, concluyendo que los factores pronósticos más importantes fueron: son la etiología y la edad de inicio de la epilepsia (Ochoa Gómez, 2010).

En Estados Unidos en el año 2019 se realizó un estudio sobre la evaluación y efecto de una brecha entre la nueva aparición diagnóstico y tratamiento de la Epilepsia en un estudio de cohorte de múltiples bases de datos, encontrando edad en su minoría menor de 17 años en el 25%, sin diferencia de sexo, el 51 % y 36.7% de los casos incidentes, permanecieron sin un tratamiento a los 6 meses y 3 años, con vigilancia para criterios diagnósticos de Epilepsia, con una alta proporción para la confirmación mediante seguimiento y con brecha de tratamiento en personas con epilepsia prevalente del 10% (Kalilani, Faught, Kim, & Burudpakdee, 2019).

#### A nivel Nacional

En el año 2016 se realizó un estudio sobre el Comportamiento de la Epilepsia Generalizada con convulsión febril en niños de 6 meses a 5 años atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Encontrando que la edad más frecuente fue entre 2 y 3 años (66%) el promedio de edad fue de 2 años, predominó el sexo masculino con una razón de 2:1 en relación al sexo femenino; origen urbano (83%) y rural (17%); todos con desarrollo psicomotor adecuado. Según los estudios realizados la tomografía de cráneo estaba normal en el 42.9% de los casos. Mientras que el electroencefalograma estaba anormal en 6 de los pacientes que corresponde al 10.7%. El tratamiento más utilizado en relación al tratamiento profiláctico fue el ácido valproico como primera opción (Rosales, 2016)

En el año 2019 se realizó un estudio sobre la Correlación de hallazgos electroclínicos y Neuroimagenológicos de la epilepsia focal en la consulta externa de Neuropediatría del

hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. El grupo etario que sobresalió en el estudio con el 30.5% fueron los lactantes. El sexo que predominó en el estudio fue el masculino con el 50.7%. La epilepsia focal más frecuente fue la epilepsia frontal 117(41.5%). Al 85.8% de los casos, se les realizó Tomografía Axial Computarizada de Cráneo, de los cuales el 78.5% estaban alteradas, predominando la Atrofia Cerebral. Electroencefalograma se les efectuó al 100% de los casos y el 97.9% su reporte era alterado, en donde el brote de ondas agudas frontotemporales predominó con el 20.3%, y al 16.3% de los pacientes se les realizó Resonancia Electromagnética siendo el 54.3% alteradas, en donde, la Esclerosis Hipocámpal predominó con el 32% de los casos. Los problemas de origen perinatales sobresalieron como uno de los factores predisponentes para padecer epilepsia con el 25.2% de los casos investigados (Navarrete, 2019)

A nivel nacional, no se dispone de estudios o base de datos sobre Epilepsia de difícil control o refractaria.

### **III. Justificación**

La epilepsia es un problema mundial en la edad pediátrica de causa multifactorial, con expresividades diversas como manifestación de muy diferentes trastornos. En la infancia, se considera un importante problema de salud, sobre el que dirigen su atención los investigadores y médicos asistenciales, con el objetivo primario de eliminar las crisis y su repercusión sobre el neurodesarrollo del niño (Valdivia Álvarez & Abadal Borges, 2005).

La epilepsia de difícil control se presenta de 20 a 30 % de los casos de epilepsia, por sus diversos factores en el control y la resistencia al tratamiento con drogas antiepilépticas se asocia mortalidad elevada, calidad de vida disminuida y existencia de tener un carácter progresivo con deterioro cognitivo y psicosocial, así como, retraso del crecimiento y desarrollo. La farmacoterapia como manejo es muy costoso en el mundo entero, por lo que, al realizar un estudio sobre la descripción del comportamiento clínico y su manejo en el Hospital de Referencia Nacional, favorecerá el seguimiento al diagnóstico, un mejor abordaje de los pacientes vistos en la consulta de Neuropediatría, además de demostrar la necesidad que se tiene de fármacos para el control de la epilepsia, por lo que, este estudio aporta en los siguientes aspectos:

Aspecto Científico: se estudió la evolución que tienen los pacientes desde su diagnóstico, sus factores de riesgo y manejo con tratamiento antiepiléptico, dado que es una patología frecuente en niños y a pesar que el porcentaje de epilepsia de difícil control es bajo, así se sustentará con bases científicas la respuesta al tratamiento en el Hospital de Referencia Nacional pediátrico, HMJR La Mascota.

Aspecto Epidemiológico: Permitirá brindar estudios que determinen la evolución clínica y respuesta al tratamiento establecido en las edades pediátricas, la tasa de prevalencia y descripción de datos epidemiológicos sobre su comportamiento, para poder brindar una base estadística de información para futuros estudios comparativos y como fuentes bibliográficas.

En Salud: proporcionando al Ministerio de Salud (MINSA) a nivel nacional una base de datos con reportes estadísticos que describan el comportamiento de la epilepsia y en específico el porcentaje que termina como epilepsia refractaria o de difícil control en el hospital de referencia nacional, la respuesta clínica y así a futuro que brinde datos para análisis de morbilidad y mortalidad, para que con ello se tomen medidas preventivas ante este problema de salud pública y las recomendaciones vertidas sean puntos de partida para la toma de acciones para el control y abordaje del problema.

#### IV. Planteamiento del problema

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas. Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de esta oscila entre 1,5 y 10,8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año (Palencia , 2000).

Se plantea que el 80-85 % de los epilépticos se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos (FAE) clásicos y que 15-20 % requieren otra opción medicamentosa o procedimientos quirúrgicos; sin embargo, el 5 al 10 % de las Epilepsias tienen crisis intratables o efectos adversos secundarios a la medicación y del 20 a 30 % no pueden controlarse con los medicamentos conocidos, y se catalogan como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables (Valdivia Álvarez & Abadal Borges, 2005).

Por tanto, siendo una patología común en la infancia y tratada en el servicio de consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil de Nicaragua, es necesario conocer el comportamiento clínico de estos pacientes, su evolución, causas y factores de riesgo y fundamentalmente cual es el manejo de la epilepsia de difícil control. Por ello, se plantea la siguiente interrogante y sus preguntas directrices:

¿Cómo es el comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de enero 2020 a diciembre 2020?

Preguntas Directrices:

¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con Epilepsia de difícil control?

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con epilepsia de difícil control?

¿Cuáles son las causas y/o factores de riesgo de la Epilepsia de difícil control?

¿Cuál es el manejo de pacientes con Epilepsia de difícil control en la consulta externa de Neuropediatría?



## **V. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General:**

Describir el comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar sociodemográficamente a los pacientes con epilepsia de difícil control.
- Identificar las características clínicas de los pacientes con epilepsia de difícil control.
- Enumerar las causas de epilepsia de difícil control.
- Mencionar el manejo de pacientes con epilepsia de difícil control en la consulta externa de Neuro pediatría
- Determinar la clasificación de la epilepsia según ILAE.

## **VI. Marco teórico**

La clasificación de convulsiones y epilepsia ha evolucionado a lo largo de los años. Antes de la primera clasificación moderna de convulsiones por Gastaut en 1969, no se reconocieron claramente convulsiones y tipos de epilepsia. Aunque inicialmente se encontró con la resistencia, este sistema ganó reconocimiento internacional después de 1970 y fue ampliamente utilizado. En 1981, la ILAE, informado por los avances en la grabación de vídeo con EEG simultáneo, publicó una clasificación de las convulsiones seguida de una propuesta de clasificación de epilepsia en 1985, que luego fue revisada en 1989, en la que se introdujo una propuesta de definición de los términos de crisis epilepsia y el concepto de síndrome de epilepsia. (Pack, M, MD, & MPH, 2019)

Para definir a la epilepsia es importante inicialmente conocer el concepto de crisis epiléptica:

### **Definición de crisis epiléptica**

La ILAE define a una crisis epiléptica como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a la presencia de una actividad neuronal anormalmente excesiva, hipersincrónica o simultánea en el cerebro. Una crisis epiléptica traduce una disfunción cerebral que produce una descarga paroxística de un grupo de neuronas hiperexcitables localizadas casi siempre a nivel de la corteza cerebral (Fisher, Acevedo, & arzimanolou, 2017).

### **Definición de epilepsia**

La epilepsia es una de las principales patologías del sistema nervioso central (SNC) definida como una enfermedad que se caracteriza por la ocurrencia de crisis en forma recurrente. Se trata de una de las patologías más ancestrales y enigmáticas en la historia de la medicina, existiendo registros datados desde hace más de 2000 años, en los cuales ya se buscaba describir la patología y explicar sus causas (Figueroa Duarte & Campbell Araujo, 2015).

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia 2017 (ILAE) la epilepsia es una patología neurológica que se da ante una de estas tres condiciones (Fisher, Acevedo, & Arzimanoglou, 2017):

- El padecimiento de al menos dos crisis separadas por más de 24 horas
- El padecimiento de una crisis epiléptica no provocada y un riesgo de al menos 60% de presentar nuevas crisis, riesgo similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas
- El diagnóstico de un síndrome epiléptico.

El término “no provocada” hace referencia a que las crisis no deben ser reactivas a alteraciones transitorias del sistema nervioso central (SNC) que se resuelven espontáneamente, ni asociadas a un desequilibrio metabólico agudo, a fiebre o a un traumatismo de cráneo reciente. Lo contrario, una crisis provocada, sinónimo de crisis “reactiva” o crisis “sintomática aguda”, se refiere a aquella que es producida por factores claramente definidos.

Se considera que la epilepsia se resolvió en las personas que tenían un síndrome epiléptico dependiente de la edad, pero ya pasaron esa edad o aquellas que no sufrieron convulsiones durante los últimos 10 años, sin tomar medicamentos anticonvulsivos durante los últimos 5 años.

Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), aproximadamente un 40% de las epilepsias están causadas por un trastorno estructural o metabólico en el sistema nervioso central (SEN, 2012). Este puede ser de origen prenatal o perinatal, debido a un trauma, a una malformación en el desarrollo, a un tumor, a una infección del SNC o a una enfermedad cerebrovascular.

Por otro lado, existe un bajo porcentaje de epilepsias (< 5%) que no presentan una causa aparente, pero están asociadas a un potencial origen genético. Teniendo esto en cuenta, se estima que las epilepsias de causa desconocida suponen más de la tercera parte de todas las epilepsias (Lizana Ramos & Ruiz-Canela Cáceres, 2010).

Por otro lado, existe un 20-30% de los cuales es necesario el uso de 2 o más fármacos y a esto se le conoce como epilepsia de difícil control, definida por la (ILAE) como el fracaso de dos esquemas terapéuticos (monoterapia o combinados) adecuadamente utilizados y tolerados en un periodo de tiempo de más de 6 meses de tratamiento sin respuesta favorable (sheng, liu, & Qin, 2018).

### **Etiología**

Según la ILAE la etiología de la epilepsia es multifactorial. En los pacientes epilépticos la predisposición a presentar crisis convulsivas en forma repetitiva puede deberse a: (Pack, M, MD, & MPH, 2019).

- 1) Una alteración cerebral primaria de origen genético (epilepsia idiopática) en la cual no hay ninguna causa subyacente que no sea una posible predisposición hereditaria.
- 2) Un trastorno de base o alteración estructural cerebral (epilepsia secundaria o sintomática) debido a una lesión ya conocida.
- 3) Epilepsias criptogénicas, sintomáticas, pero no se identificó una causa.

Hasta el momento, una gran parte de las epilepsias no están asociadas a una causa aparente. Sin embargo, algunos estudios ponen de manifiesto la existencia de numerosos factores que aumentan la predisposición de sufrir la enfermedad.

- Traumatismos cráneo-encefálicos
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades degenerativas del SNC
- Infecciones en el sistema nervioso central, como meningitis o encefalitis
- Tumores cerebrales
- Malformaciones congénitas del SNC
- Síndromes cromosómicos
- Trastornos metabólicos congénitos con afectación del SNC
- Trastornos metabólicos adquiridos, como la hipoglucemia o la insuficiencia renal crónica
- Problemas de origen perinatal, como la anoxia cerebral (aporte insuficiente de oxígeno)
- Excesivo consumo de alcohol y drogas

- Exposición a elementos tóxicos como el plomo, mercurio o monóxido de carbono.

Aunque la mayoría de factores están asociados a enfermedades, tumores o traumatismos, existe también una predisposición genética a sufrir la enfermedad debida a la alteración de uno o varios genes.

En los últimos años, el desarrollo y estudio de la genética ha permitido establecer una relación entre una amplia variedad de genes y el padecimiento de algunos de los síndromes y enfermedades (M, 2011).

Según la Academia Americana de Neurología la etiología de la epilepsia se puede dividir en seis categorías diferentes: estructural, metabólica, genética, infecciosa, inmune y desconocida. Las etiologías no son mutuamente excluyentes, lo que permite una causa estructural-genética para los pacientes con esclerosis tuberosa o una causa metabólico-genética para los pacientes con epilepsia asociados con errores innatos del metabolismo. Las epilepsias genéticas generalizadas incluyen cuatro síndromes de epilepsia que todavía se conocen como epilepsias generalizadas idiopáticas: epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y convulsiones tónico-clónicas esporádicas generalizadas solas. Las epilepsias genéticas generalizadas también incluyen el grupo de pacientes con encefalopatías epilépticas, que a menudo se deben a una causa genética específica (Stephan , Schuele, MD, MPH, & FAAN, 2019).

### **Estructural**

Entre las causas de epilepsia de tipo focal se debe valorar la edad de apareamiento de la primera crisis, para considerar entre ellas causas estructurales, como la formación de neoplasias. Cuando se identifica causa estructural como origen de la actividad epiléptica se denomina epilepsia focal estructural.

Una de las causas de crisis epilépticas son las neoplasias. Las manifestaciones clínicas se correlacionan al sitio donde se encuentra la lesión neoplásica, según descriptores clínicos motores, sensitivos y de automatismos, entre otros, con o sin generalización secundaria. Es frecuente que este tipo de epilepsia sea refractaria, siendo necesario el uso de más de dos antiepilépticos a dosis altas (Peña, 2018).

## **Metabólico**

La epilepsia asociada con errores innatos del metabolismo generalmente tiene las características de una encefalopatía epiléptica con convulsiones que surgen a una edad temprana, a menudo refractaria a fármacos antiepilépticos, y asociadas con deterioro cognitivo, sensorial y/o motor grave. La mayoría de las epilepsias metabólicas tienen una presunta base genética. Se clasifican típicamente de acuerdo con la vía bioquímica involucrada y la edad de inicio. La presencia de otras anomalías neurológicas, como trastornos del movimiento y ataxia, afectación sistémica, consanguinidad parental y antecedentes familiares positivos de una enfermedad similar, puede ser una pista.

El examen general debe buscar rasgos dismórficos y una circunferencia anormal de la cabeza. Las anomalías en la piel y el cabello pueden apuntar hacia el síndrome de Menkes o una deficiencia de biotinidasa. Una evaluación oftalmológica formal es esencial para identificar signos de retinopatía pigmentaria (lipofuscinosis ceroides neuronal, trastornos mitocondriales), manchas rojas cereza maculares (gangliosidosis, enfermedad de Niemann-Pick), dislocación de lentes (deficiencia de sulfito oxidasa) y cataratas (defectos de biosíntesis serina). Un número seleccionado de errores innatos del metabolismo puede presentarse en la adolescencia y la edad adulta y requieren una evaluación sistemática de las anomalías bioquímicas y las causas genéticas.

## **Infeccioso**

Las infecciones desencadenan no sólo convulsiones sintomáticas agudas durante la infección inicial, sino que también pueden conducir a convulsiones tardías alejadas de la aparición inicial de la infección y su resolución en cambio son consistentes con la epilepsia. Las etiologías infecciosas incluyen neurocisticercosis, encefalitis viral, meningitis bacteriana, infección fúngica, tuberculosis, toxoplasmosis, malaria y VIH.

La neurocisticercosis es más frecuente en los países en desarrollo y a menudo es la principal causa de epilepsia en esos países. Las convulsiones pueden ocurrir en cualquier

etapa de la formación de quistes. Las convulsiones en la fase aguda de una meningitis bacteriana son un signo siniestro y se asocian con un aumento de la mortalidad. La epilepsia tardía se observa en aproximadamente el 5% al 10% de los sobrevivientes después de la meningitis bacteriana. La epilepsia viral relacionada con la encefalitis se observa con mayor frecuencia con el herpes simple tipo 1, que se desarrolla en el 50% de los pacientes.

Las convulsiones agudas son un síntoma que presenta el herpes simple tipo 1 en una proporción similar. El citomegalovirus es la infección viral fetal más común y puede causar malformaciones de desarrollo cortical y calcificaciones, con convulsiones que suelen presentarse en el primer mes de vida. La pan encefalitis esclerosante subaguda es un trastorno crónico y progresivo asociado con una infección inicial por sarampión antes de los 2 años de edad.

Las convulsiones sintomáticas agudas se observan en la gripe B, la varicela, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y el virus del Nilo Occidental, pero hay información limitada sobre la frecuencia con la que la encefalitis viral aguda conduce a convulsiones tardías. Aproximadamente el 50% de los casos congénitos del virus del Zika están asociados con epilepsia, que suele presentarse en los primeros meses de vida. La vasculitis tuberculosa y también los tuberculomas corticales pueden provocar epilepsia. En la toxoplasmosis cerebral se asocian típicamente con la reactivación de una infección latente en individuos inmunocomprometidos.

### **Inflamatoria**

Los síndromes de anticuerpos autoinmunes se reconocen como una causa de epilepsia. La mayoría de estos anticuerpos se dirigen contra los antígenos de la superficie celular neuronal, incluidos los receptores de neurotransmisores sinápticos, los canales iónicos o las proteínas relacionadas. Un segundo grupo tiene anticuerpos específicos para antígenos nucleares o citoplasmáticos intraneuronales. Ambos grupos tienen una asociación con el riesgo de cáncer, que es tan alto como 90% en los pacientes con anticuerpos nucleares o citoplasmáticos. Los anticuerpos tiroideos observados en pacientes con encefalopatía con

respuesta a esteroides y pacientes con altos niveles de descarboxilasa 65 de ácido glutámico pueden presentar epilepsia mediada por el sistema inmunitario.

Los pacientes con epilepsia autoinmune a menudo presentan una alta frecuencia de convulsiones y/o condición epiléptica refractaria a tratamiento, que se denomina "Estado epiléptico" el cual se caracteriza por convulsiones repetitivas agudas y la podemos observar en la Encefalitis autoinmune. Aparte de la alta frecuencia de convulsiones y la resistencia al tratamiento, los pacientes a menudo muestran cambios progresivos en el estado mental, síntomas neuropsiquiátricos, disfunción autonómica y a veces discinesias faciales.

### **Genética**

Sólo se adquiere aproximadamente el 30% de las epilepsias y el 70% restante es probablemente causado por uno o más factores genéticos. La genética de las epilepsias sigue un patrón complejo, y la mayoría de las epilepsias genéticamente determinadas tienen una base poligénica con varios genes de susceptibilidad que contribuyen a la enfermedad. La tecnología de secuenciación de última generación ha revolucionado el descubrimiento de genes en la epilepsia y muchos otros trastornos.

La microarray de hibridación genómica comparativa es típicamente la primera prueba para pacientes que presentan epilepsia y retraso del desarrollo, deterioro intelectual y/o características dismórficas. En pacientes con epilepsia generalizada genética y discapacidad intelectual, el microarray de hibridación genómica es capaz de detectar una variante del número de copia en el 28%. Se han identificado variantes de número de copia en aproximadamente el 1% de las epilepsias generalizadas idiopáticas.

La variabilidad fenotípica y genética se observa en la mayoría de las epilepsias genéticas, y las pruebas de un solo gen han sido reemplazadas en gran medida por paneles genéticos y secuenciación de exomas enteros. Los paneles genéticos están dirigidos a un fenotipo específico, por ejemplo, una epilepsia mioclónica progresiva. La secuenciación completa del exoma y la secuenciación del genoma completo se realizan generalmente dentro del



entorno de una clínica genética y un programa de investigación con acceso al asesoramiento genético y la capacidad de interpretar variantes de importancia desconocida.

El síndrome de Dravet es la encefalopatía epiléptica más conocida con una presentación clínica distinta asociada con una variante patógena en el gen SCN1A en el 80% de los pacientes. El síndrome de Dravet generalmente se presenta con convulsiones febriles tempranas y prolongadas, que a menudo son provocadas por una hipertermia modesta. Las convulsiones tónico-clónicas y tónicas generalizadas son las más comunes. Las convulsiones mioclónicas se desarrollan más adelante en el curso. Los pacientes a menudo muestran disfunción cognitiva, ataxia y regresión psicomotora y demuestran un comportamiento similar al trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Comprender la etiología genética de un individuo con epilepsia tiene una serie de implicaciones clínicas. Un diagnóstico genético proporciona cierre y puede evitar pruebas innecesarias o llevar a pruebas de detección importantes de complicaciones o neoplasias malignas conocidas. Existe el aspecto hereditario de algunas epilepsias genéticas, que afecta el pronóstico y el asesoramiento. Los trastornos mitocondriales que se presentan con epilepsia pueden no ser reconocidos hasta la edad adulta y el diagnóstico tiene un impacto directo en el tratamiento y el asesoramiento del paciente y los miembros de la familia.

Descubrir una anomalía genética específica también puede abrir la puerta a la medicina de precisión. Una anomalía genética no sólo puede causar la enfermedad, sino también estar asociada con un mecanismo específico que conduce a convulsiones susceptibles de tratamiento específico.

El riesgo de herencia de la epilepsia en ausencia de antecedentes familiares o evidencia de un síndrome genético específico, para la población general se estima en aproximadamente el 1%; para un hijo de madre con epilepsia, del 2,8% al 8,7%; para un hijo de un padre con epilepsia, 1% a 3,6%. Aumenta si la epilepsia de los padres comenzó antes de los 20 años de edad. El asesoramiento genético para un síndrome de

epilepsia específico puede ser sencillo en pacientes con un síndrome 100% penetrante pero complicado en situaciones de penetrancia incompleta y mutaciones de novo (por ejemplo, síndrome de Dravet) y debe realizarse con la ayuda de un asesor genético.

### **Comorbilidades**

La epilepsia presenta una relación bidireccional con otras comorbilidades neurológicas (por ejemplo, accidente cerebrovascular, migraña, lesión cerebral traumática) y psiquiátricas (por ejemplo, depresión y ansiedad). Varias enfermedades, como la depresión, la ansiedad, la migraña, las enfermedades cardíacas, las úlceras pépticas y la artritis, son hasta 8 veces más comunes en personas con epilepsia que en la población general.

La prevalencia de comorbilidades persiste incluso en pacientes en remisión convulsiva, y los pacientes con epilepsia inactiva siguen en riesgo de mortalidad prematura, lo que sugiere un componente sistémico implicado en la etiología de la epilepsia. Este componente puede estar mediado por procesos fisiopatológicos básicos y/o factores genéticos (Stephan , Schuele, MD, MPH, & FAAN, 2019)

### **Crisis epilépticas**

Existen muchos tipos de crisis, pero en general, se clasifican en dos tipos bien diferenciados según la localización de su origen. Se habla de crisis focales cuando solo se ve afectado un grupo de neuronas localizadas en uno de los dos hemisferios.

La ILAE la define como una convulsión epiléptica en la que "los primeros cambios clínicos y EEG indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitadas a una parte de un hemisferio cerebral". Y se subdividen por la afectación del nivel de conciencia. En algunos casos, existe un tercer tipo de convulsión focal en la cual esta puede propagarse a los dos hemisferios cerebrales y por lo tanto generalizarse.

Se habla de crisis generalizadas, cuando estas afectan a un gran número de neuronas a lo largo del córtex cerebral. La ILAE la define como una convulsión "en la que los primeros cambios clínicos y EEG indican la participación inicial de ambos

hemisferios". Se identificaron seis tipos de convulsiones generalizadas: ausencia, mioclónica, clónica, tónica, tónico-clónica y atónica (Pack, M, MD, & MPH, 2019).

En algunos casos, la información disponible es insuficiente o limitada y no es posible determinar si las crisis son focales o generalizadas, por lo tanto, algunas se agrupan en un tercer grupo de crisis de origen desconocido.

### **Convulsiones focales**

Las convulsiones focales se clasifican de acuerdo con el nivel de conciencia del paciente y las primeras características motoras o no motoras más prominentes de la convulsión. Estas primeras características prominentes son importantes a tener en cuenta al localizar la aparición de la convulsión o la zona epileptogénica. La característica final utilizada en la clasificación de las convulsiones focales es si la convulsión focal evoluciona a una convulsión tónico-clónica bilateral.

La conciencia se define como el conocimiento y la comprensión de que algo está sucediendo o existe. Cuando una persona está teniendo una convulsión focal, su conciencia está determinada por si la persona sabe quién es y lo que está sucediendo en su entorno durante la convulsión; no se refiere a la conciencia de la convulsión que ocurre. La conciencia también es distinta de la capacidad de respuesta. Si la conciencia se ve afectada por cualquier parte de la convulsión, entonces la convulsión se clasifica como una convulsión focal con alteración de la conciencia.

La alteración de la conciencia durante una convulsión es probablemente secundaria a los sistemas de excitación subcortical deprimida, lo que conduce a una profunda actividad del sueño en regiones neocorticales generalizadas, de ahí la participación de estructuras subcorticales y corticales.

Las convulsiones motoras focales se pueden definir más específicamente. Las manifestaciones de inicio motor incluyen automatismos, espasmos epilépticos y convulsiones atónicas, clónicas, hipercinéticas, mioclónicas o tónicas. Los automatismos son actividades motoras coordinadas, sin propósito y repetitivas que pueden parecer

normales en otras circunstancias. Algunos ejemplos son los automatismos orales, como los golpes en los labios y los automatismos manuales, incluidos los movimientos repetitivos de las manos, como las palmaditas. Cabe destacar que los automatismos también se pueden ver en ausencia de convulsiones.

Las convulsiones atónicas focales se caracterizan por la pérdida de tono en una parte del cuerpo. Las convulsiones clónicas se repiten, son movimientos estereotipados espaciados regularmente. Los espasmos epilépticos sólo se consideraban convulsiones generalizadas clínicamente, en niños pequeños se presentan con flexión de la cintura y flexión o extensión de los brazos, generalmente en racimos. Si los espasmos epilépticos ocurren en bebés o en las primeras etapas de su vida, pueden denominarse espasmos infantiles. Los espasmos epilépticos focales diferenciados de espasmos epilépticos generalizados pueden requerir una observación cuidadosa de las características clínicas y electrográficas.

Las convulsiones por movimiento muscular hiperkinético o excesivo pueden tener características variables clínicamente, como golpes o pedaleo. Las convulsiones mioclónicas focales se presentan con sacudidas, pero a diferencia de las convulsiones clónicas, la sacudida es irregular y no rítmica. Las convulsiones tónicas se refieren a convulsiones motoras con mayor tono o rigidez de la extremidad o el cuello.

Las convulsiones focales con síntomas no motores como la primera característica prominente incluyen convulsiones autonómicas, detención de comportamiento, cognitivas, emocionales o sensoriales. Las convulsiones autonómicas se presentan con cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, sudoración, el color de la piel, piloerección o sensaciones gastrointestinales.

Las convulsiones con detención conductual se caracterizan por el cese del movimiento, que debe ser la característica dominante a lo largo de toda la convulsión y no sólo una breve parte de la convulsión; los síntomas clínicos incluyen una mirada en blanco y el cese de habla o movimiento. Los pacientes con convulsiones cognitivas no motoras pueden

experimentar cambios en la función del lenguaje, el pensamiento o las funciones corticales superiores asociadas; ejemplos más específicos incluyen el déjà vu, el jamais vu (un sentimiento que desconocía) o las alucinaciones.

Las convulsiones emocionales aparecen con cambios emocionales claros como el miedo, la ansiedad o el placer. Las convulsiones sensoriales focales se clasifican de acuerdo con los cambios en los fenómenos sensoriales como el gusto, el olfato, la audición, la visión, el dolor, el entumecimiento u hormigueo.

### **Convulsiones generalizadas**

Al igual que las convulsiones focales, las convulsiones generalizadas se clasifican según las manifestaciones motoras o no motoras. En términos generales, las convulsiones motoras son tónico-clónicas u otras convulsiones motoras. Las convulsiones generalizadas no motoras se refieren principalmente a las convulsiones por ausencia.

El inicio motor incluye más específicamente espasmos tónico-clónicos, clónicos, tónicos, mioclónicas, mioclónica-tónico-clónico, mioclónica-atónicos, atónicos o epilépticos. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas generalmente duran de 1 a 3 minutos y resultan en la pérdida inmediata de conciencia. La fase tónica inicial es un endurecimiento de todas las extremidades. El paciente puede gemir o llorar al principio mientras el aire es forzado más allá de las cuerdas vocales. La lengua también puede ser mordida durante esta fase.

La fase clónica se produce después de la fase tónica y se caracteriza por sacudidas rítmicas sostenidas de las extremidades. Si la persona tiene dificultades para respirar, puede parecer oscura. La incontinencia de la vejiga o del intestino ocurre cuando el cuerpo se relaja. Una convulsión clónica generalizada se caracteriza por sacudidas rítmicas bilaterales y sostenidas. Un paciente con convulsiones tónicas generalizadas tendrá rigidez de todas las extremidades.

A diferencia de las convulsiones clónicas generalizadas, las convulsiones mioclónicas generalizadas se asocian con sacudidas bilaterales irregulares y no necesariamente sincrónicas de extremidades, cara, ojos o párpados. Las convulsiones mioclónicas-tónico-clónicas son una nueva designación de convulsiones y comienzan con sacudidas irregulares

en ambos lados seguidas de una convulsión tónico-clónica.

Las convulsiones mioclónicas-tónico-clónicas son comunes en la epilepsia mioclónica juvenil. Las convulsiones mioclónicas-atónicas también son una nueva designación de convulsión y se caracterizan por una sacudida irregular inicial seguida de pérdida de tono en ambos lados. Estas convulsiones son frecuentes en la epilepsia con convulsiones mioclónicas-atónicas (síndrome de Doose).

### **Convulsiones desconocidas**

Las convulsiones de inicio desconocido pueden clasificarse por presentaciones motoras (tónico-clónico, espasmos epilépticos) o no motoras (detención del comportamiento). Si la información es inadecuada o si la convulsión no se puede clasificar, entonces la convulsión se considera desconocida.

### **Síndrome de epilepsia**

El síndrome de epilepsia es una nueva adición al sistema de clasificación actual y se define como "un grupo de características que incorporan tipos de convulsiones, EEG y características de imagen que tienden a ocurrir juntas". Los factores que contribuyen al síndrome de epilepsia incluyen la edad de inicio, la remisión, los desencadenantes, la variación diurna, la disfunción intelectual y psiquiátrica, los hallazgos de EEG, los estudios por imágenes, los antecedentes familiares y la genética. La ILAE nunca ha clasificado formalmente una lista de síndromes de epilepsia; sin embargo, se describen los síndromes conocidos y aceptados como:

### **Síndrome de Epilepsia Generalizada Idiopática o Genética**

Las epilepsias generalizadas idiopáticas incluyen epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y convulsiones tónico-clónicas generalizadas solas. El uso del término idiopático es controversial y se ha definido eliminarlo de la clasificación de la epilepsia. Idiopático estaba destinado a referirse a un origen genético. Sin embargo, existe preocupación de que el uso de la

palabra genético signifique que se hereda y existen muchos pacientes con epilepsia que tienen mutaciones de novo o tienen síndromes genéticos complejos que ocurren con o sin factores ambientales.

Muchos en la comunidad de epilepsia quieren seguir usando el término epilepsia generalizada idiopática y la ILAE decidió usarlo para referirse a las epilepsias mencionadas anteriormente. Cuando se determina que existe una etiología genética clara, el término epilepsia generalizada genética se puede utilizar para referirse al síndrome de epilepsia. Los electroencefalogramas de las epilepsias generalizadas idiopáticas revelan un fondo electrográfico normal y hallazgos característicos generalizados de onda de espiga.

#### *Epilepsia por ausencia infantil*

Afecta a las niñas neurológicamente normales más que a los niños y suele ser auto limitante. El inicio suele ser entre 4 y 10 años de edad, con remisión que generalmente ocurre en la adolescencia. Los pacientes presentan convulsiones por ausencia y ocasionalmente con convulsiones tónico-clónicas generalizadas. La aparición temprana de convulsiones tónico-clónicas generalizadas se asocia con un pronóstico más pobre.

#### *Epilepsia por ausencia juvenil*

Se inicia en la adolescencia y en la edad adulta temprana, con un inicio máximo entre los 10 y los 13 años de edad. Las niñas y los niños se ven afectados por igual. Las convulsiones por ausencia ocurren con menos frecuencia que en la epilepsia de ausencia infantil. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas ocurren al principio de la presentación y también pueden ocurrir convulsiones mioclónicas, aunque raras. A diferencia de la epilepsia de ausencia infantil, este síndrome no es auto limitante.

#### *Epilepsia mioclónica juvenil*

Es uno de los síndromes de epilepsia más típicos. El inicio oscila desde antes de los 10 años hasta mediados de los veinte y más tarde en algunos casos. La epilepsia mioclónica juvenil ocurre con mayor frecuencia en las mujeres. Todos los pacientes tienen convulsiones mioclónicas y comúnmente tienen convulsiones tónico-clónicas

generalizadas. Las convulsiones por ausencia rara vez ocurren. La mayoría de los pacientes no tienen remisión espontánea y requieren tratamiento de por vida con medicamentos antiepilépticos.

#### *Epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas*

Por sí sola se caracteriza por la presentación de convulsiones tónico-clónicas generalizadas con un rango de edad de la infancia hasta mediados de la edad adulta con inicio máximo en la segunda década de vida. Anteriormente se denominaba convulsiones tónico-clónicas generalizadas al despertar, pero se cambió después del reconocimiento de que las convulsiones pueden ocurrir en cualquier momento del día. Al igual que la epilepsia de ausencia juvenil y la epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas por sí solas no es auto limitante, y por lo general se requiere un tratamiento antiepiléptico de por vida.

### **Síndromes de Epilepsia Reflejo**

Los síndromes de epilepsia reflejo son epilepsias en las que las convulsiones son provocadas por un estímulo específico. Las convulsiones suelen ser convulsiones tónico-clónicas generalizadas, pero también pueden ocurrir otros tipos de convulsiones generalizadas. En raras ocasiones, las convulsiones focales pueden presentarse como una epilepsia reflejada. El síndrome de epilepsia reflejo más común es la epilepsia fotosensible

### **Síndromes de epilepsia focal**

Los síndromes de epilepsia focal bien descritos incluyen epilepsia infantil con picos centro temporales que anteriormente se denominaba epilepsia benigna con picos centro temporales. Esta es una epilepsia auto limitada que se presenta en los años escolares con breves convulsiones hemifaciales motoras focales y convulsiones motoras focales nocturnas que evolucionan hacia convulsiones tónico-clónicas bilaterales. El fondo del EEG es normal con picos centro temporales activados por el sueño. El síndrome de Panayiotopoulos es también una epilepsia auto limitada que se caracteriza por tener convulsiones autonómicas focales, a menudo prolongadas, y



picos focales occipitales activados por sueño observados en EEG. Los posibles síntomas autonómicos incluyen vómitos, palidez, midriasis, síntomas cardiorrespiratorios, gastrointestinales y termorreguladores, incontinencia e hípervivación (Pack, M, MD, & MPH, 2019).

### **Epilepsia de difícil control**

En 1971 se catalogaba la epilepsia refractaria como “la insuficiencia para responder a todos los métodos terapéuticos convencionales para el control de las crisis”. Se llega entonces a considerar que refractariedad o epilepsia de difícil control no es una condición homogénea, sino que debe tenerse en cuenta una serie de preguntas como: ¿Cuál es la evolución global de las epilepsias? ¿Qué se acepta por mejoría? ¿Qué es difícil control? ¿Cuál es el rol de los medicamentos? ¿Qué es convencional? ¿Qué se acepta como plazo para no mejoría? y finalmente ¿Cuándo se denomina a una epilepsia refractaria?

Cuando se refiere a la evolución de las epilepsias se deben tener en cuenta los aspectos médicos, sociales y psicológicos. Los primeros evalúan la frecuencia, el tipo y la duración de las crisis, la presencia o ausencia de déficits neurológicos, el tipo de síndrome y la morbi-mortalidad. Los sociales se refieren a la dificultad que presentan estas personas para integrarse en la vida diaria y los psicológicos a los problemas emocionales y de las funciones cerebrales superiores relacionados con las crisis o con los medicamentos.

Para poder hablar de mejoría aceptable debe existir un registro confiable de crisis, es decir un diario, con una determinación de la frecuencia y, un método objetivo de evaluación del cambio ya sea de mejoría o de empeoramiento. Solamente de esta manera se puede establecer cuándo unas crisis están controladas. Igualmente deben conocerse los diferentes síndromes epilépticos, considerando cuáles son las expectativas razonables sobre la evolución y la respuesta al tratamiento y el

pronóstico.

En el estudio de Eslava Cobos y Nariño (1992) se demostró que la mayoría de síndromes como por ejemplo la epilepsia ausencia infantil o la parcial idiopática con puntas centro-temporales tienen una mejoría superior a 98%. En otras como las epilepsias parciales sintomáticas, el síndrome de West, el síndrome de Lennox Gastaut, no se puede esperar un control superior al 85%.

La definición de plazo es sin duda la pregunta más complicada de resolver porque no existe ningún estudio que ayude a tomar decisiones y sobre el que se haya llegado a un acuerdo. En general se acepta que este plazo puede oscilar entre seis a ocho meses siempre y cuando se haya permitido a la medicación utilizada llegar al tope máximo respetando los estados estables.

Con todos estos datos podríamos definir la epilepsia de difícil control o refractaria a los medicamentos como aquella en la que no se obtiene una mejoría aceptable con esquemas convencionales de farmacoterapia y medidas generales en un plazo razonable desde el momento que se llegó a un diagnóstico preciso.

Aun así, el diagnóstico de difícil control o de refractariedad es complicado, sobretodo en la infancia porque al realizarlo demasiado pronto se corre el riesgo de obviar factores ambientales de la historia natural de la enfermedad y del desarrollo cerebral. Por otro lado, hay que tener en cuenta que muchas de las epilepsias que no mejoran con los tratamientos habituales comienzan tempranamente y que una intervención agresiva y efectiva puede ser beneficiosa para los pacientes no solo en el control de las crisis sino también en los aspectos psicosociales (Velez, 2018).

### **Concepto**

Se define según la ILAE como epilepsia de difícil control aquella en la que no se ha conseguido una evolución libre de crisis tras haber tomado dos fármacos

antiepilépticos en monoterapia o asociados por un periodo de tiempo de más de 6 meses siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, tomados en forma adecuada, no retirados por intolerancia y que todos los datos acerca de cómo han sido tomados esos dos fármacos sean conocidos (Fisher, Acevedo, & arzimanoglou, 2017).

Según la sociedad española de neurología como el fracaso de 2 fármacos de segunda línea empleados correctamente, a dosis adecuadas y en el que se haya demostrado eficacia en el tipo concreto de epilepsia (Mercade, Toledo Argani, & Mauri Llerda, 2016).

En las últimas décadas, a pesar del desarrollo continuo de fármacos antiepilépticos, todavía hay más del 30% de pacientes con epilepsia que progresa a epilepsia farmacorresistente lo que conduce a un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad de la epilepsia (sheng, liu, & Qin, 2018).

Sin embargo, los nuevos medicamentos, la posibilidad de una cirugía o el uso de medicinas no convencionales hace imprescindible establecer qué tipo de pacientes pueden ser candidatos a estas nuevas estrategias de tratamiento. Existen algunos planteamientos débiles como el del consenso del Instituto Nacional de Salud de EE. UU (NIH 1990) que define las crisis intratables como aquellas en las que no se consigue suficiente control con los recursos disponibles.

### **Causas de la epilepsia de difícil control**

Las causas más frecuentes de epilepsia de difícil control se exponen en la Tabla 1. Las más importantes por su frecuencia son: el diagnóstico errado, la mala adherencia al tratamiento, las enfermedades intercurrentes que se presentan con fiebre en los niños y las enfermedades degenerativas. Hay que tener en cuenta igualmente que algunos pacientes no están correctamente clasificados y por lo tanto la medicación que reciben no es la adecuada (Velez, 2018).

**Tabla 1.** Factores que contribuyen al difícil control

Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mala clasificación de las crisis</li><li>- Mala clasificación de la epilepsia</li><li>- No tener en cuenta factores precipitantes</li><li>- Pseudocrisis o crisis no epilépticas</li></ul>
Medicación	<ul style="list-style-type: none"><li>- Droga inadecuada</li><li>- Dosis inadecuada</li><li>- Mala “compliance” o adherencia</li><li>- Interacciones medicamentosas</li></ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crisis intratable</li><li>- Enfermedad intercurrente</li><li>- Enfermedad degenerativa</li><li>- Búsqueda continua de segundas opiniones</li></ul>

(Velez, 2018)

La utilización de dosis subterapéuticas principalmente en niños creyendo a ciegas en las recomendaciones de dosis de las casas farmacéuticas y sin tener en cuenta la idiosincrasia poblacional es otra de las causas de difícil control.

Es posible también que ese paciente no tenga una epilepsia, circunstancia que puede suceder en alrededor de 11-25% de los casos. En un estudio colombiano se encontró que los diagnósticos que se confunden en mayor porcentaje con crisis epilépticas son los síncope, la cefalea, las mal llamadas Pseudocrisis o crisis psiquiátricas y los espasmos del sollozo en niños.

Sin embargo y a pesar de estas consideraciones existen una serie de síndromes epilépticos que han sido considerados como epilepsias de difícil control por su etiología, evolución, tratamiento, y pronóstico. A continuación, se enumerarán algunos de estos síndromes considerados como los más importantes por su incidencia.

En la infancia temprana se ha reconocido una triada de epilepsias de difícil control que se compone de la encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Othahara), los espasmos infantiles (síndrome de West) y el síndrome de Lennox Gastaut (Tabla 2). A su vez existe un cuarto síndrome, la encefalopatía mioclónica precoz, no tan bien

definido como los anteriores, pero igualmente de muy mal pronóstico. Todas se acompañan además de retardo mental importante que empeora el pronóstico.

*La encefalopatía epiléptica infantil temprana* (síndrome de Othahara) es una entidad muy rara que se inicia en los primeros meses de vida y se caracteriza por crisis tónicas generalizadas y posteriormente espasmos infantiles. El paciente presenta un retardo severo desde el nacimiento y en el EEG se encuentra un trazado muy anormal con brotes paroxísticos llamados periodos de brote-supresión. A pesar de muchos intentos para establecer la etiología no se ha podido determinar la causa exacta, aunque en algunos niños se ha encontrado un trastorno metabólico o una alteración del desarrollo cerebral. No existe ningún medicamento efectivo, el pronóstico es muy malo y la mayoría de los pacientes fallecen en el primer año de vida.

Un cuadro similar es la *encefalopatía mioclónica precoz* en el que las crisis predominantes son las mioclonías de donde toma su nombre. Al igual que el anterior puede evolucionar con espasmos infantiles. Se ha encontrado, como etiología, alteraciones metabólicas como la hiperglucemia no cetósica. El pronóstico es igualmente muy malo y los pacientes fallecen en los primeros seis meses de vida.

*El síndrome de West:* se caracteriza por la triada de espasmos infantiles, un trazado electroencefalográfico con ipsarritmia y retroceso del desarrollo psicomotor. La etiología es variada pudiéndose distinguir claramente un grupo de pacientes con un cuadro sintomático donde priman las causas secundarias como la encefalopatía hipóxica-isquémica perinatal y los problemas prenatales principalmente las lesiones malformativas y los síndromes neurocutáneos como la esclerosis tuberosa.

El tratamiento se realiza con ACTH o con vigabatrin (especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa) con resultados aceptables. Sin embargo, a pesar de estos medicamentos, alrededor de 50% de los pacientes son resistentes al tratamiento medicamentoso. Por esto, algunos investigadores han auspiciado la cirugía temprana

en algunos casos específicos con focos epilépticos unilaterales y bien establecidos a través de EEG, resonancia o PET, con resultados muy halagadores. Desafortunadamente, aunque se obtengan buenos resultados con las crisis, no existe ninguna evidencia de que el aspecto cognoscitivo mejore significativamente con cualquier tratamiento.

*El síndrome de Lennox Gastaut:* es una de las formas más severas de epilepsia en niños y representa alrededor del 3%. Se presenta usualmente entre los dos y cinco años de edad y está caracterizado por la presencia de múltiples crisis, siendo las más características las ausencias atípicas y las crisis tónicas nocturnas. Puede presentar además crisis atónicas, mioclónicas y/o parciales. El electroencefalograma (EEG) muestra una actividad lenta en donde aparecen descargas de punta onda lenta con frecuencias menores de 2,5 Hz y unos brotes de puntas rápidas durante el sueño lento que corresponden en general a las crisis tónicas.

La mayoría de los pacientes en nuestro medio son de origen sintomático o lesional por problemas derivados del periodo neonatal o en la primera infancia o muchos de ellos han evolucionado desde un síndrome de West refractario (Velez, 2018).

En la adolescencia, las *crisis parciales complejas* de las epilepsias focales lesionales forman el grupo más importante de las epilepsias de difícil control. Se acompañan frecuentemente de problemas escolares con mal rendimiento escolar, trastornos de personalidad y defectos cognitivos que llevan a una desadaptación socio-familiar importante. En ocasiones estos problemas son producidos por las altas dosis de anticonvulsivantes o por las combinaciones que se requieren.

Existen varios parámetros que se han identificado como predictores de difícil control en este tipo de epilepsias: comienzo a una edad temprana, alta frecuencia de las crisis, generalización secundaria, presencia de una lesión estructural, trastorno mental concomitante, presencia de status convulsivos, mal control a corto plazo con las

medicaciones., EEG anormal: enlentecimiento difuso, actividad asimétrica, amplitud anormal y actividad de punta onda o de puntas de alta frecuencia.

En un estudio finlandés observaron que entre más factores hubiera, mayor era la probabilidad de no mejorar con el tratamiento médico. En otro trabajo, en el que se estudió el pronóstico de la epilepsia, Annegers encontró que 15-35% de los pacientes que tenían varios tipos de crisis no alcanzaban una remisión total. Aquellos que tenían crisis focales con pérdida de la conciencia eran los que tenían el peor pronóstico. La presencia de déficit neurológico y de daño cerebral de cualquier etiología, son los dos factores asociados más frecuentes de refractariedad.

Por otro lado, la posibilidad de recaídas luego de la suspensión del tratamiento es igualmente alta (26-63%), siendo el doble que en los niños más pequeños. Dentro de los factores encontrados como responsables de recaída se encuentran los siguientes: edad temprana de inicio, edad mayor de 16 años al suspender la medicación, crisis mioclónicas, crisis tónico clónicas generalizadas primarias o secundarias, crisis focales con alteración de la conciencia, tratamiento con más de un anticonvulsivante, presencia de crisis luego de comenzado el tratamiento, electroencefalograma anormal (Velez, 2018).

### **Patogenia de la epilepsia farmacorresistente**

La patogenia de la epilepsia es compleja y en la actualidad, se reconoce comúnmente que está causada por el desequilibrio excitador e inhibitorio del sistema nervioso central. Hasta el momento, las hipótesis sobre la patogenia de la epilepsia resistente a fármacos incluyen principalmente la hipótesis del transportador y la hipótesis objetivo.

#### *Hipótesis del transportador*

La mayoría de los fármacos antiepilépticos desempeñan una función antiepiléptica en

el cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Además, la sobreexpresión de transportadores de múltiples fármacos que tienen un papel en la salida de las células endoteliales capilares que forman la barrera hematoencefálica puede conducir a un aumento de la salida de fármaco intracelular o vesículas aisladas, dando como resultado una disminución de la concentración de fármaco intracelular o un cambio en la distribución del fármaco.

En consecuencia, los fármacos antiepilépticos en la zona epileptogena y los tejidos circundantes no pueden alcanzar la concentración eficaz del fármaco, lo que conduce a la resistencia al fármaco. En la actualidad, los transportadores de múltiples fármacos que se estudian con frecuencia incluyen la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Algunos medicamentos comunes, como carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína y topiramato, son todos sustratos de la glicoproteína P; mientras tanto, la fenitoína es un sustrato de la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP2). Y la lamotrigina es un sustrato de BCRP, lo que se evidencia en esta hipótesis.

#### *Hipótesis objetivo*

La hipótesis objetivo propone que los fármacos antiepilépticos no pueden inhibir la descarga excesiva de neuronas mediante la unión de 1 marcador predeterminado cuando cambia la estructura o función del marcador de los fármacos antiepilépticos, lo que da como resultado un ataque de epilepsia incontrolable, que se refleja principalmente en la función anormal del canal iónico.

Actualmente, se ha confirmado que el canal de sodio dependiente de voltaje (VGSC) se expresa principalmente en células excitadoras y es el objetivo principal de los DEA tradicionales de primera línea. La investigación ha demostrado que la mutación del gen SCN1A (que codifica el canal de sodio, neuronal tipo I, subunidad alfa) es el principal gen patógeno de la epilepsia mioclónica grave en la infancia. Además, el



experimento modelo de ratones knockout genéticos para simular enfermedades del canal humano ha verificado que la mutación SCN1A causa un nivel de expresión reducido del subtipo Nav1.1 del canal de sodio, lo que conduce a una disminución de la excitación de las neuronas inhibitoras, una disminución funcional del circuito inhibitor y un aumento de la excitabilidad neuronal que son necesarios para la aparición de ataques epilépticos.

Las mutaciones del gen del canal de sodio provocan la pérdida de marcadores funcionales parciales de los FAE, disminución de la amplitud y duración de la corriente inhibitora de sodio, aumento de la excitabilidad de toda la red neuronal y el potencial de acción que se extiende a todo el cerebro o a parte del cerebro y por lo tanto, forma descarga epiléptica (sheng, liu, & Qin, 2018).

### **Diagnóstico de epilepsia de difícil control**

El paso inicial en la determinación de una epilepsia de difícil control es confirmar el diagnóstico y clasificar el tipo de crisis. Para esto debe realizarse una historia clínica completa, obteniendo información detallada del comportamiento preictal, ictal y postictal. Se debe igualmente establecer la frecuencia real de las crisis mediante un diario. Hay que revisar el tratamiento previo y el actual, los factores desencadenantes y establecer la posible causa del pobre control. Igualmente hay que realizar un examen físico y neurológico completo, poniendo en evidencia estigmas como traumas o manchas, signos de intoxicación o sobredosis de medicamentos, trastornos cognoscitivos, alteraciones focales etc., que ayuden a establecer la etiología.

### **Estudios complementarios**

El segundo paso es realizar un electroencefalograma. En general el trazado de rutina no es concluyente por lo que se debe hacer un registro prolongado con privación de sueño y mecanismos activadores como la hiperventilación y la foto estimulación. En el caso de sospechar una epilepsia focal, la colocación de electrodos suplementarios

esfenoidales puede ser de ayuda. Es importante tratar de visualizar las crisis mediante vídeo lo que tiene la ventaja de poderse revisar posteriormente.

Al paciente se le puede retirar la medicación para tener mayor probabilidad de registrar una crisis. Esta técnica es de gran ayuda para poder clasificar correctamente la crisis e iniciar un tratamiento específico y adecuado. Si las condiciones de la epilepsia no mejoran con los tratamientos propuestos, el paciente tiene un foco epileptógeno claro o presenta alguna lesión específica en las imágenes, puede ser un candidato a una cirugía de la epilepsia y se debe realizar estudios específicos con electrodos semi invasivos o invasivos (grillas o electrodos profundos) para establecer con exactitud el origen del foco y la extensión del área epileptógena.

El estudio se complementa con imágenes con el fin de descartar una lesión estructural que pudiera ser tratada de otra manera. La resonancia magnética cerebral (RMC) ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad que la tomografía computarizada (TAC) para la detección de estas lesiones, por lo que se ha convertido en el procedimiento de elección en el estudio de pacientes epilépticos. Se pueden realizar estudios especiales para la colocación de marcos de esterotaxia o insertar electrodos cerca o dentro de la zona epileptógena. Igualmente se hacen mediciones volumétricas del hipocampo que permiten demostrar atrofias de esta área.

En los últimos años ha tomado auge el estudio del flujo sanguíneo cerebral mediante un SPECT (tomografía por emisión de fotón único). Se practica en el periodo interictal, sin embargo, se encuentran múltiples imágenes erróneas debido a la gran cantidad de falsos positivos. Se prefiere entonces practicar la prueba durante las crisis al tiempo con un EEG que registre el inicio de esta. Esto es posible debido al advenimiento de moléculas especiales como el HMPAO que tiene una estabilidad prolongada.

## **Manejo**

Al igual que en la evaluación, el manejo de los pacientes con epilepsia de difícil control debe seguir una metodología específica dependiendo de los resultados que se vayan obteniendo.

El paso inicial es revisar los medicamentos y la forma como los está recibiendo el paciente. Existen algunas recomendaciones sobre el uso de medicamentos en epilepsia que vale la pena tener en cuenta:

- No se debe permitir el uso indiscriminado y empírico de las drogas por los riesgos de toxicidad que existen.
- Es preferible utilizar monoterapia aún en altas dosis permitiendo algunos efectos colaterales leves que no pongan en peligro la integridad del paciente, que politerapia por el aumento de la toxicidad.
- Deben documentarse las medicaciones utilizadas con anterioridad anotando las dosis, la eficacia y los niveles a que se llegaron.
- Existen algunas medicaciones que se prefieren a otras en tipos específicos de síndromes, pero se debe tener en cuenta la facilidad de obtención de estas, los costos, la frecuencia de las dosis, los efectos secundarios y la experiencia previa con la medicación. Por ejemplo, el fenobarbital es muy efectivo en las crisis generalizadas, tiene un bajo costo, pero los efectos secundarios cognoscitivos son muy importantes y por esto no se recomienda en los niños en edad de aprendizaje.

La segunda acción es confirmar que el paciente está recibiendo la medicación y las dosis adecuadas para el tipo de síndrome que padece de acuerdo a lo aceptado universalmente en la literatura. (Tabla 2) Si a pesar de esto, el paciente continúa presentando crisis, hay que revisar la adherencia al tratamiento, clarificar los problemas conceptuales que existan en él o en la familia e intentar que reciba información correcta sobre la medicación que está recibiendo. Debe entenderse que los pacientes que presentan efectos secundarios importantes debido a los anticonvulsivantes o que tienen un régimen de más de dos veces al día, son candidatos a suspender la medicación por su cuenta.

Una vez que se han agotado los medicamentos de primera o segunda línea, se puede optar por drogas que se encuentren en fase de experimentación o politerapia. En el momento que se utilice cualquiera de estas opciones, es necesario conocer perfectamente la farmacodinamia de cada uno de los medicamentos, su mecanismo de acción y las interacciones que presentan con las otras drogas.

Otra opción que existe para el paciente que tiene un foco bien establecido es la cirugía de epilepsia. Aproximadamente 10% de los pacientes que ingresan en la categoría de epilepsia refractaria pueden ser candidatos. También se considera cuando las consecuencias de tener epilepsia se vuelven intolerables a pesar de los tratamientos recibidos, sea debido a la falta de control, los efectos secundarios o las alteraciones psicosociales y escolares/laborales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el objetivo de la cirugía es remover el tejido que supuestamente está causando las crisis y por lo tanto se pueden producir daños irreversibles.

Los tipos de cirugías posibles son los siguientes:

*Resecciones localizadas al área epileptógena:* se realiza en aquellos pacientes con áreas epileptógenas bien localizadas como podría ser la epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis del complejo amigdaló-hipocámpal.

El pronóstico depende de la localización del área siendo mejor en las epilepsias temporales que en las extras temporales.

*Resecciones amplias, lobectomías:* cuando las áreas no están tan bien localizadas. *Hemisferectomías:* son candidatos los pacientes con anomalías unilaterales del desarrollo como hemimegalencefalías, con síndrome de Sturge Weber, o con hemiplejías adquiridas. Como se mencionó anteriormente es el tratamiento indicado en la epilepsia parcial continua o síndrome de Rasmussen. Se prefiere más una cirugía funcional que una anatómica por las complicaciones que se presentan como

hemosiderosis, hemorragia e hidrocefalia.

*Transecciones subpiales:* Se utiliza esta técnica cuando el área epileptógena se sitúa en regiones elocuentes irsecables como por ejemplo la corteza motora o el área del lenguaje.

*Callosotomía o comisurotomía:* en algunos pacientes en los que no se puede establecer con exactitud el foco o que tiene múltiples focos, puede estar justificado pasar de crisis generalizadas que ponen en peligro la vida por los traumas que producen a crisis parciales más manejables. Las crisis en la que se aconseja este tratamiento paliativo son las tónicas axiales y las atónicas.

En algunos niños, ningún tratamiento es eficaz como pasa con el síndrome de Lennox Gastaut, algunas epilepsias multifocales o las mioclónicas. Existen tratamientos alternativos que han ganado adeptos en los últimos años. La dieta cetogénica parece ser eficaz reduciendo la frecuencia de las crisis en alrededor del 55% de los pacientes y aún, un porcentaje bajo de ellos alcanzando el control (15%).

El mecanismo del efecto de la cetosis no está bien entendido, pero se han postulado varias teorías: efecto estabilizador en el sistema nervioso central de los cuerpos cetónicos, modificación del umbral convulsivo por la acidosis que acompaña la cetosis, disminución de las crisis por los cambios en el balance hidroelectrolítico y efecto antiepiléptico directo por los cambios en la concentración de lípidos. No se tiene claro, sin embargo, los efectos secundarios que se presentan, especialmente en el desarrollo y el crecimiento. Los niños elevan sus niveles de colesterol y triglicéridos, pero no se conocen las repercusiones posteriores.

La segunda alternativa de este tipo de tratamientos es la estimulación intermitente del nervio vago que se ha utilizado con éxito en los pacientes que presentan una epilepsia parcial. Aunque el mecanismo de acción no se conoce se cree que está relacionado con dos hipótesis: la estimulación provee una ruta periférica que influencia la actividad del sistema reticular mediado por el núcleo solitario y altera la excitabilidad cortical,

podría existir una estimulación retrógrada que abortaría la elaboración de las crisis, especialmente en las crisis parciales complejas. Al inicio, existen algunos efectos secundarios debido al estímulo directo pero que desaparecen una vez se ajustan los parámetros (Velez, 2018).

## VII. Diseño metodológico

### **Tipo de estudio:**

El estudio por sus características es cuantitativo de tipo Observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

### **Área de estudio:**

Se realizó en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Hospital de referencia nacional, ubicado en el Distrito V del Municipio de Managua, Barrio Ariel Darce, departamento Managua, Nicaragua.

### **Período de ejecución:**

Se realizó en el período de enero a diciembre de 2020, intervalo de tiempo viable por el número de expedientes y la frecuencia de aparición de los casos de Epilepsia de difícil control.

### **Universo:**

El universo estará conformado por 250 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Epilepsia.

### **Muestra:**

La muestra fue de 54 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para epilepsia de difícil control.

### **Tipo de muestreo:**

El muestreo es no probabilístico por conveniencia, ya que es una técnica donde la población es seleccionada para el estudio, por la conveniencia en la accesibilidad y proximidad de los datos necesarios para cumplir con el estudio.

**Unidad de análisis:**

Está integrada por los expedientes de pacientes con el diagnóstico de Epilepsia de difícil control.

**Fuente de recolección de información:**

La fuente de recolección fue secundaria, ya que el origen de la información es de datos registrados en el expediente clínico.

**Instrumento de recolección:**

El instrumento de recolección de la información está conformado por una ficha de recolección de datos sobre el comportamiento de la Epilepsia de difícil control, constituida por 4 acápites: datos generales, características clínicas de la Epilepsia de difícil control, causas y/o factores de riesgo y manejo terapéutico y respuesta al tratamiento.

**Técnica de Recolección:**

La técnica empleada fue una revisión documental, que es una técnica de observación complementaria a partir de la existencia del registro de datos y estadísticas sobre los pacientes con diagnóstico de Epilepsia y su documentación sobre el comportamiento clínico y manejo terapéutico.



### **Criterio de selección de la muestra:**

#### **Criterio de inclusión:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Epilepsia de difícil control.
- ✓ Que estos pacientes hayan sido diagnosticados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.
- ✓ Pacientes menores de 18 años.
- ✓ Pacientes tratados con 2 o más drogas antiepilépticas.

#### **Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes que no han presentado crisis epiléptica después de 6 meses iniciado el tratamiento con antiepilépticos.
- ✓ Expedientes de pacientes con información incompleta para los fines del estudio.
- ✓ Pacientes que en su expediente no cumplen de manera regular con sus citas o ausencia mayor a 1 año.
- ✓ Pacientes con problemas de adherencia al tratamiento.

### **Procedimiento de recolección de la muestra:**

Primeramente, la idea del estudio surgió por la inquietud de describir el comportamiento clínico de los pacientes pediátricos diagnosticados con Epilepsia de difícil control y tratados en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. En segundo lugar, se procedió a la elaboración del protocolo de trabajo a través de fuentes bibliográficas, datos estadísticos y, por último, la elaboración del diseño metodológico registrado en un cronograma de actividades desde junio de 2020, para posteriormente aplicarlo en el periodo de los meses del año 2020.

Una vez elaborado el protocolo, mediante la solicitud del permiso en docencia y dirección médica del hospital, para el acceso de la información necesaria contenida en los

expedientes clínicos de los pacientes y con la selección por medio de los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a la toma de información de cada expediente clínico, respetando el consentimiento y aspectos éticos.

La recolección de los datos se realizó en 4 encuentros establecidos de acuerdo a horario y disponibilidad de tiempo por parte del investigador y el tiempo de acceso al expediente en el área de estadística del Hospital Las Mascota, destinado a 2 encuentros al mes en un periodo de 2 meses, con horario establecido de un día semanal de 8:00 am a 4:00 pm a través del cual se realizó el llenado correcto de los acápites establecidos en el instrumento de recolección de los datos. Posteriormente a eso, se continuó con la elaboración de la base de datos de la información buscada.

### **Procedimiento de análisis de la información:**

Para el análisis de la investigación primeramente la información obtenida se redactó en el programa en Microsoft Office Word versión para Windows 10, se elaboró la base de datos con la información obtenida en el programa estadístico Epi Info Versión 7.2. Posteriormente se crearon las tablas en el programa de Excel y gráficas versión 2016 que fueron descritos siguiendo orden de los objetivos específicos, analizados y contrastados en base a la bibliografía consultada, el contenido del marco teórico dando una explicación cuantitativa para posteriormente la elaboración de las conclusiones y recomendaciones del trabajo.

### **Aspectos éticos:**

Todos los expedientes revisados, fueron respetados bajo la ética para estudios médicos, con fines educativos y profesionales, por lo que no se revelaron datos q no son meramente del estudio y se protegió la privacidad, con la previa autorización del Hospital.

**Identificación de Variables por Objetivos:**

<b>Objetivo No.1: Características socio demográficas.</b>	
Edad	Antecedentes Patológicos personales
Sexo	Antecedente Patológico Familiar
Procedencia	
<b>Objetivo No.2: Características clínicas.</b>	
Inicio de la enfermedad	Síndrome Epiléptico
Edad de inicio de la Convulsión	EEG al ingreso
Tipo de Convulsión	Resultado de TAC
Tipo de Epilepsia	Resultado de RM
<b>Objetivo No3: Causas o Factores de Riesgo para Epilepsia de difícil control.</b>	
Antecedentes perinatal	Factores genéticos
Alteración anatómica	Factores Adquiridos
Alteración vascular	
<b>Objetivo No 4: Manejo Terapéutico.</b>	
Droga previa al tratamiento	Diagnóstico etiológico
Terapia combinada	Respuesta al tratamiento
Número de drogas ultimadas	
<b>Objetivo No 5: Clasificación según ILAE 2017.</b>	

Epilepsia de Inicio Focal	Epilepsia de Inicio Desconocido
Epilepsia de Inicio Generalizado	

### Operacionalización de variables

No	VARIABLES	Concepto Operacional	Dimensión	Indicador	Escala/Valor	Tipo de Variable
<b>Objetivo No.1. Características sociodemográficas</b>						
1	Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta la fecha actual de un niño o niña de la población en estudio.		Años	<1 1 - 5 6 - 9 10 – 14 <18	Cuantitativa numérica discreta
2	Sexo	Características biológicas, físicas y anatómicas que diferencian a niños y niñas presentes en el estudio.		Femenino Masculino		Cualitativo categórica nominal dicotómica
3	Procedencia	Lugar de origen de pacientes estudiados, ya sea rural o urbano.		Rural Urbano		Cualitativo categórica nominal dicotómica
4	Antecedentes	Estado de salud o		Si		Cualitativo categórica

	patológicos personales	padecimiento crónico de pacientes estudiados		No		nominal dicotómica
5	Antecedentes patológicos familiares	Factores o enfermedades familiares hereditarias presentes en los niños con Epilepsia.		Si No		Cualitativo categórica nominal dicotómica
<b>Objetivo No.2. Características clínicas</b>						
6	Inicio de la enfermedad	Edad de inicio de la enfermedad o al diagnóstico por convulsión del paciente.			<1 1 - 5 6 - 9 10 – 14 <18	Cuantitativa numérica discreta
7	Tipo de Convulsión	Clasificación según guías del tipo de convulsión presentada en los niños estudiados.		Focal Generalizada Desconocida		Cualitativo categórica nominal politómica
8	Tipo de Epilepsia	Clasificación de la Epilepsia según datos clínicos diagnosticada en la		Focales Generalizada Combinada		Cualitativo categórica nominal politómica

		población en estudio.		Desconocida		
9	Síndrome Epiléptico	Conjunto de datos clínicos según signos y síntomas de condición Epiléptica.		Si No		Cualitativo categórica nominal dicotómica
10	Electroencefalograma al ingreso	Estudio complementario para el diagnóstico de patologías neurológicas en base a funcionamiento cerebral.		Normal Alterado		Cualitativo categórica nominal dicotómica
11	Tomografía Axial Computarizada	Estudio de imagen detallado de cortes o secciones completas para diagnóstico.		Normal Alterado		Cualitativo categórica nominal dicotómica
12	Resonancia Magnética	Imagen por resonancia magnética nuclear como técnica no invasiva para determinar detalles de estructuras y composición.		Normal Alterada		Cualitativo categórica nominal dicotómica
<b>Objetivo No.3. Causas o Factores de Riesgo para Epilepsia de difícil control</b>						
13	Antecedente perinatal	Factores de riesgo prenatal materno y al nacimiento.		Si No		Cualitativo categórica nominal dicotómica
14	Alteración anatómica	Alteración estructural		Si		Cualitativo categórica

		anat6mica cerebral.		No		nominal dicot6mica
15	Alteraci6n Vascul ar	Alteraci6n vascular ya sea arterial, venosa o linfática anat6mica de estructuras cerebrales.		Si No		Cualitativo categ6rica nominal dicot6mica
16	Factores genéticos	Factores de riesgo hereditarios en la familia para Epilepsia.		Si No		Cualitativo categ6rica nominal dicot6mica
17	Factores Adquiridos	Factores asociados que se adquieren ya sea origen infeccioso, trauma o h ábitos.		Si No		Cualitativo categ6rica nominal dicot6mica
<b>Objetivo No.4. Manejo Terapéutico</b>						
18	Droga Previa al tratamiento	Tratamiento antiepiléptico usado antes del diagnóstico de Epilepsia		Si No		Cualitativo categ6rica nominal dicot6mica
19	Terapia Combinada	Uso de terapia con antiepilépticos ya establecido el diagnóstico de Epilepsia		Si No		Cualitativo categ6rica nominal dicot6mica
20	Número de drogas ultimadas	Cantidad de medicamentos indicados para el control de			1 1 – 2	Cuantitativa numérica discreta

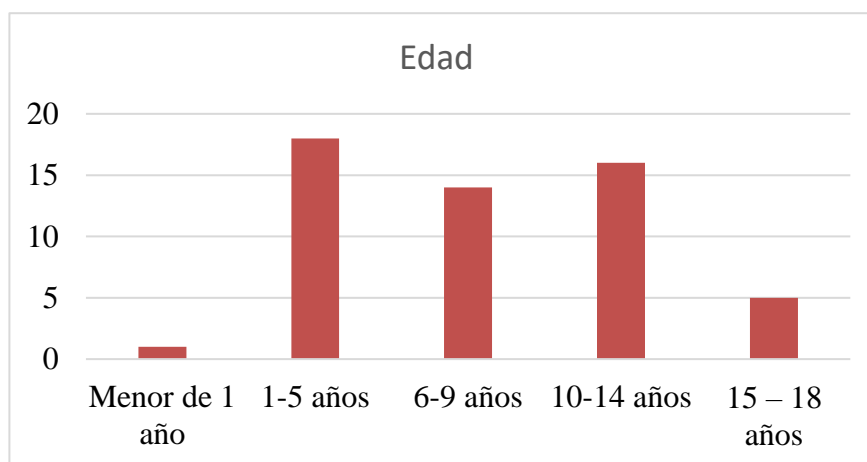


		la Epilepsia			Mayor de 3	
21	Diagnóstico etiológico					
22	Respuesta al tratamiento	Valoración y/o evolución del paciente con diagnóstico de Epilepsia con tratamiento de base		Control Total Menos 50% Igual Mayor número de crisis Fallecido		Cualitativo categórica nominal politómica
<b>Objetivo No. 5. Clasificación según ILAE 2017</b>						
23	Clasificación Epilepsia ILAE	Clasificación de la Epilepsia según datos clínicos de inicio de la enfermedad, definidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia.		Focal Generalizado Desconocido		Cualitativo categórica nominal politómica

## VIII. Resultados

En relación a la edad, el grupo etario que predominó fue el de 1 a 5 años con un total de 18 (33.3%), seguido del rango de 10 a 14 años con 16 (29.6%) y los grupos etarios con menor frecuencia fueron los que tienen entre 6 a 9 años con un total de 14 (25.9%), los de 15 a 18 años con 5 (9.3%) y los menores de 1 año con un total de 1 (1.9%).

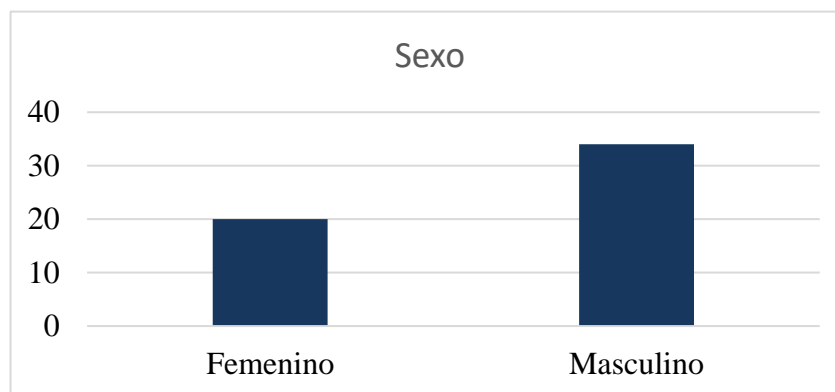
**Gráfico no.1** Distribución por grupo etario de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria.

Con respecto al sexo de los participantes en el estudio, predominó el masculino con 34 (63.0%) y femenino con un total de 20 (37.0%).

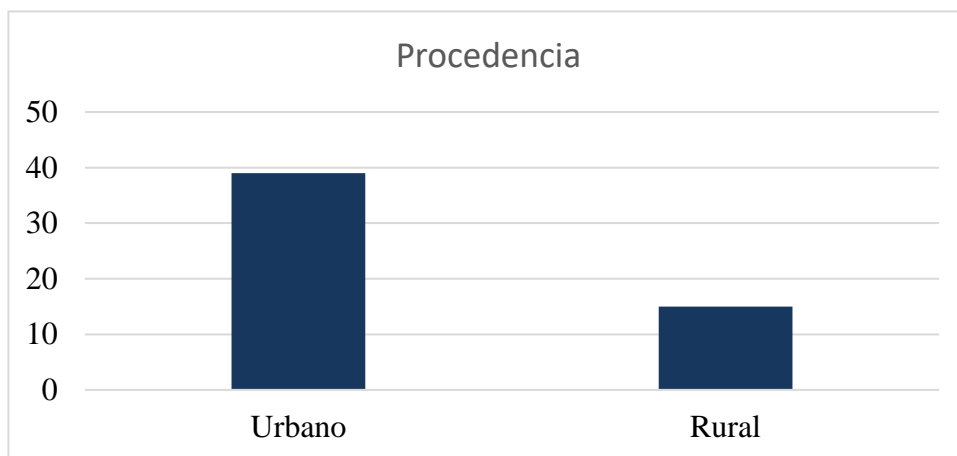
**Gráfico no.2** Distribución por sexo de la población en estudio.



**Fuente:** Secundaria

Tomando en cuenta la procedencia de los pacientes reflejada en las historias clínicas la mayoría de zona urbana con un total de 39 (72.2%) y únicamente el 27.8% fue del área rural. Cabe mencionar que casi la totalidad era del departamento de Managua.

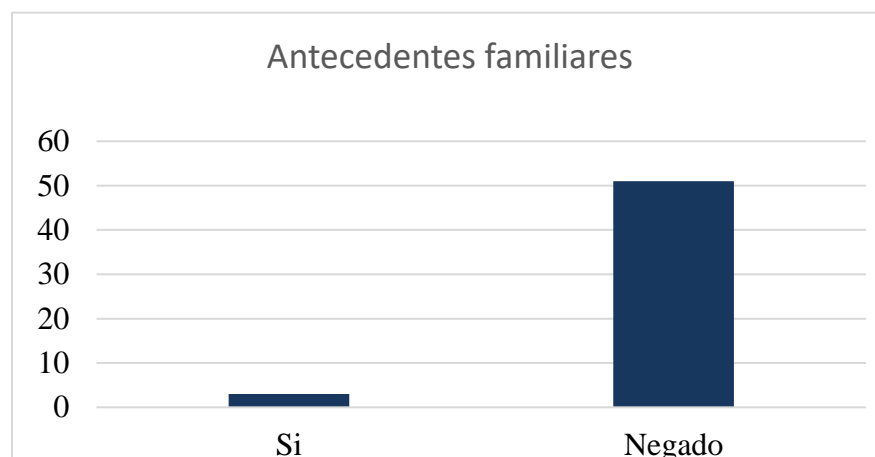
**Gráfico no.3** Procedencia de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria.

En cuanto a los antecedentes patológicos familiares, se encontró que solamente 3 niños (5.6%) tuvieron antecedentes de familiares con epilepsia y un total de 52 (94.4%) negaron algún antecedente de algún miembro.

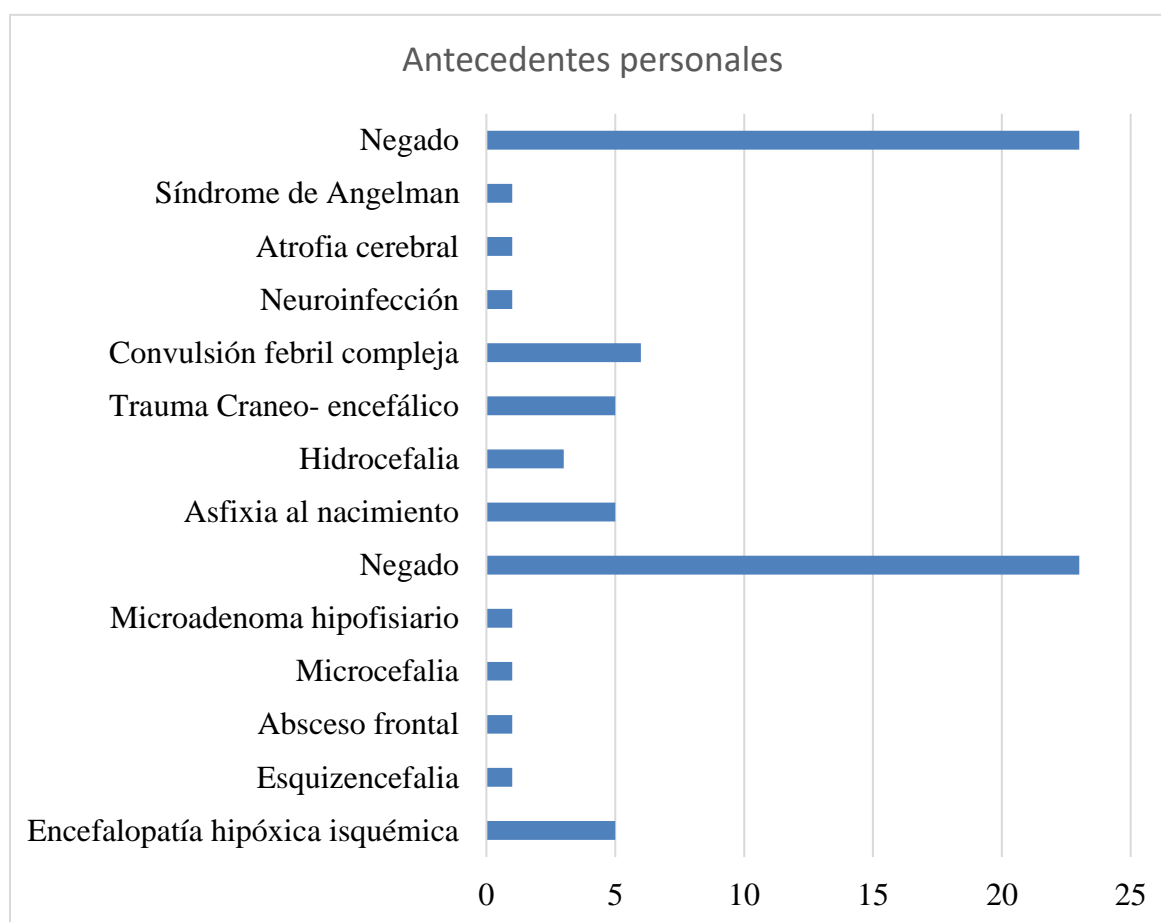
**Gráfico no.4** Antecedentes familiares de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria.

Con respecto a los antecedentes patológicos personales de la población estudiada, se encontró que 23 de los casos (42.6%) negaban la presencia de algún antecedente. La convulsión febril compleja con presencia en 6 (11.1%) de los casos correspondió al antecedente personal patológico predominante, seguido de la encefalopatía hipóxica isquémica con un total de 5 (9.3%), el trauma cráneo-encefálico con 5 (9.3%), la asfixia al nacimiento con 5 (9.3%), la hidrocefalia con un total de 3 (5.6%); la Esquizencefalia, el absceso frontal, la microcefalia, el Microadenoma hipofisiario, la neuro infección, la atrofia cerebral, el síndrome de Angelman, todos con un 1% respectivamente (1.9%).

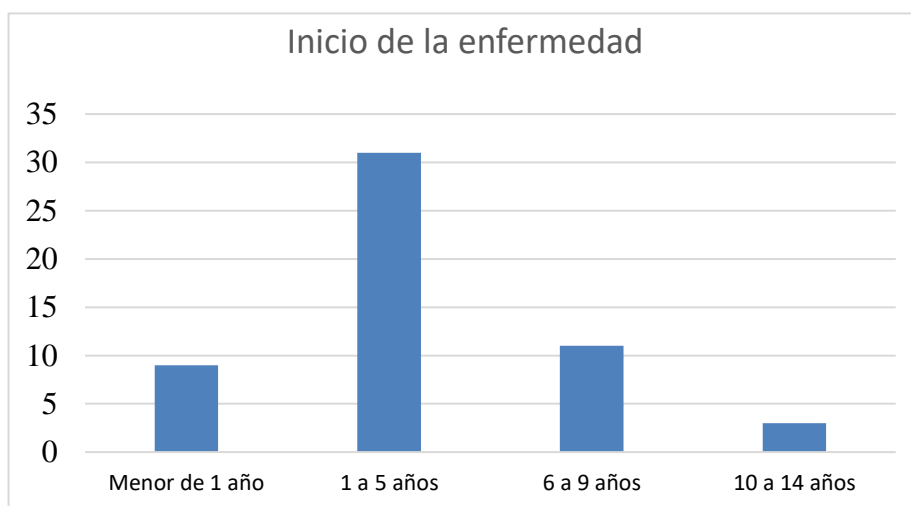
**Gráfico no.5** Antecedentes personales patológicos de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria.

En los pacientes con epilepsia de difícil control la edad de inicio de la enfermedad prevaleció en el grupo etario de 1 a 5 años en 31 niños (57.4%), seguido de los grupos entre la edad de 6 a 9 años con 11 (20.4%) pacientes, menor de 1 año con 9 pacientes (16.7%), y de 10 a 14 años con 3 (5.6%).

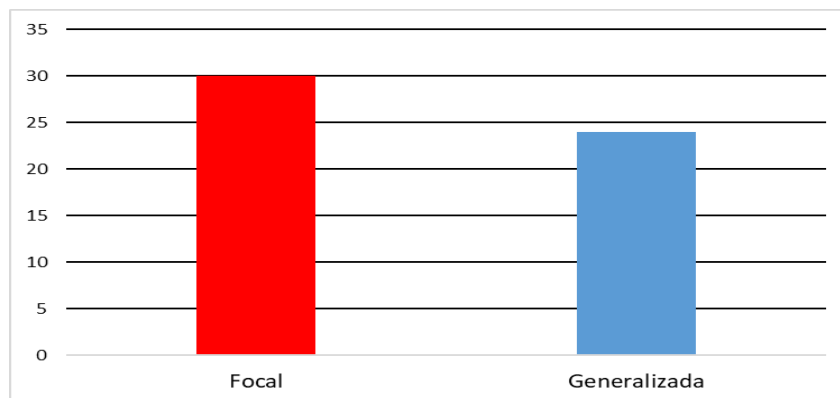
**Gráfico no.6** Inicio de la enfermedad de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

El tipo de convulsión predominante en nuestra población a estudio fue de tipo focal y se presentó en 30 niños (55.6%) con menor porcentaje la generalizada en un total de 24 (44.4%).

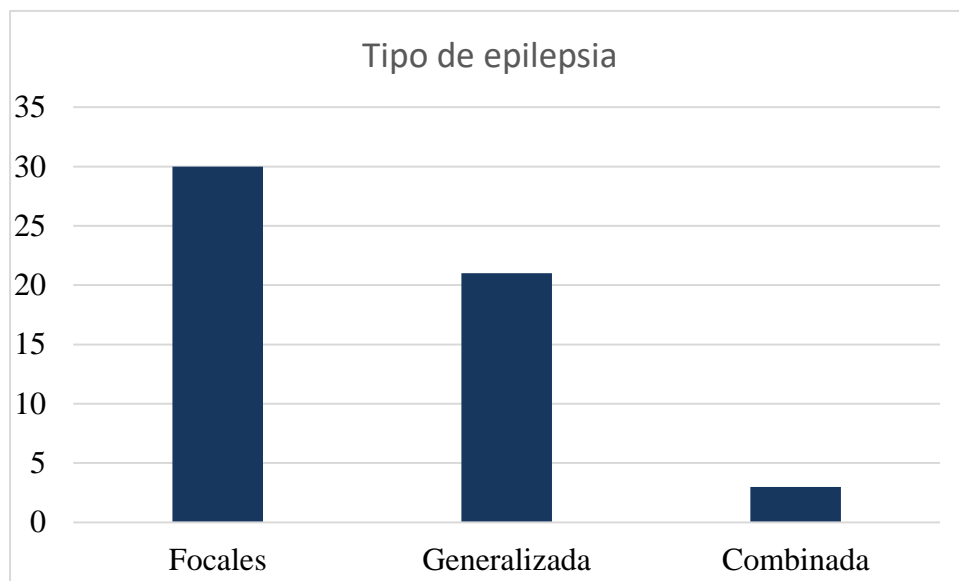
**Gráfico no.7** Tipo de convulsión de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

Con respecto al tipo de epilepsia según la clasificación de la ILAE en los casos estudiados encontramos que el 55.6% (30) eran de tipo focal, siendo la más prevalente, la de tipo generalizada se presentó 38.9% (21) y la de tipo combinada en 5.6% (3).

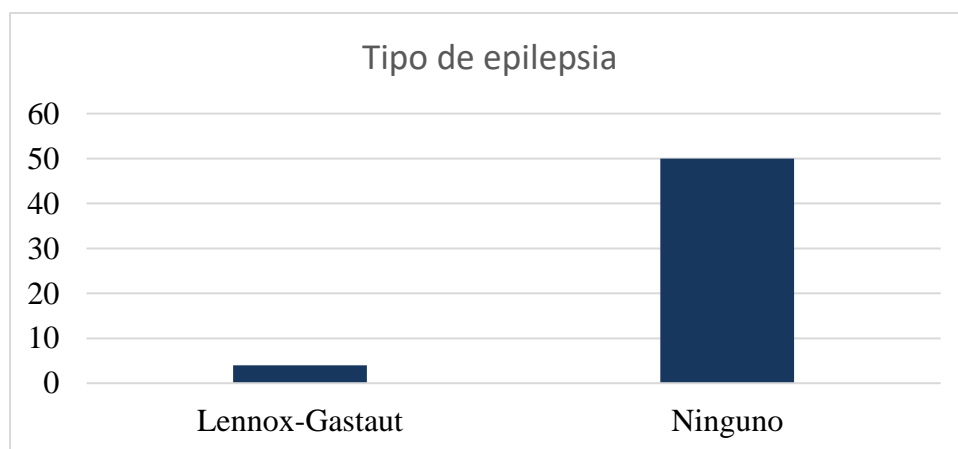
**Gráfico no.8** Tipo de epilepsia en los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

De los casos estudiados se encontró que el síndrome de Lennox-Gastaut estuvo presente en 4 niños (7.4%) y el resto de pacientes 50 (92.6%) no tenía ningún síndrome asociado.

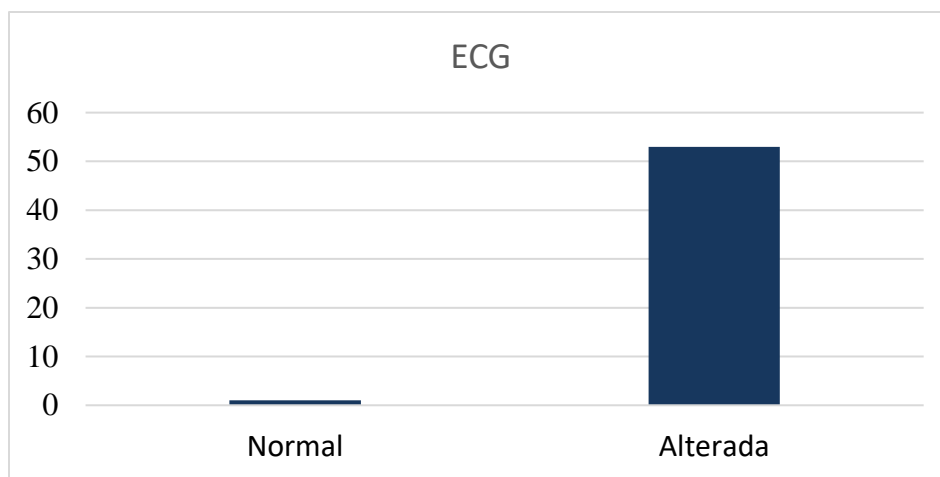
**Gráfico no.9** Síndrome epilépticos asociados a epilepsia de difícil control



**Fuente:** Secundaria.

El electroencefalograma se encontró alterado en un total de 53 niños (98.1%) y solo un niño se encontró con trazo normal (1.9%), encontrando brotes de ondas agudas y ondas lentas de predominio fronto temporales y parietales difusa.

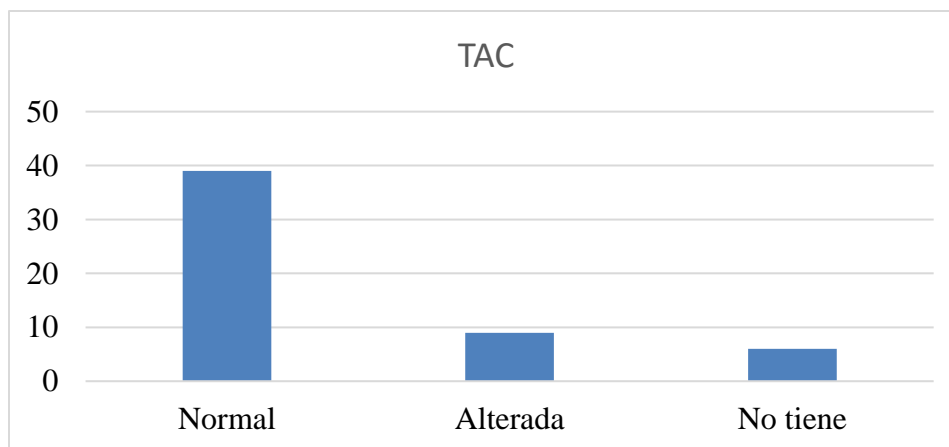
**Gráfico no.10** Resultado de electro encefalograma de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** tabla no.3

De los pacientes a los cuales se les realizó tomografía axial computarizada, el 72.2% (39), fue normal y un total de 9 niños (16.7%) se encontraba alterada, el resto de pacientes no se les realizó que corresponden a 6 pacientes (11.1%).

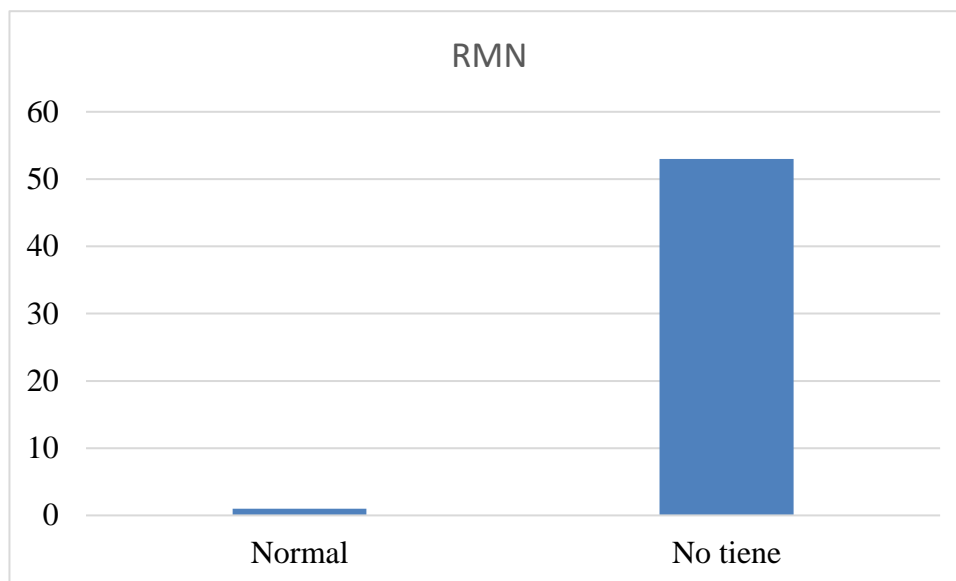
**Gráfico no.11** Resultado de TAC de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

Del total de la población en estudio se le realizó resonancia magnética a 1 paciente con resultado normal para (1.9%) a la población restante no se les realizó este estudio de imagen para un total de 53 pacientes (98.1%).

**Gráfico no.12** Resultado de RMN de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

Con respecto a las causas y factores de riesgo de epilepsia de difícil control encontramos que el 81.5% (44) no presento antecedentes perinatales, sin embargo, el 18.5% (10) si lo presento, cabe mencionar que lo que prevaleció fue la asfixia al nacimiento. Dentro de las alteraciones anatómicas, se encontró que las malformaciones vasculares se presentaron en un total de 6 (11.1%), otros tipos de alteraciones anatómicas no se encontraron. Dentro de los factores genéticos el 7.4% para un total de 4 pacientes tenía predisposición genética por herencia familiar. En los factores adquiridos encontramos que el 83.3% no tenía ningún factor sin embargo, el trauma cerebral se presento en la población estudiada en un total de 6 niños (11.1%), y el origen infeccioso (infecciones del sistema nervioso central) se presentó en 3 de los casos (5.6%).



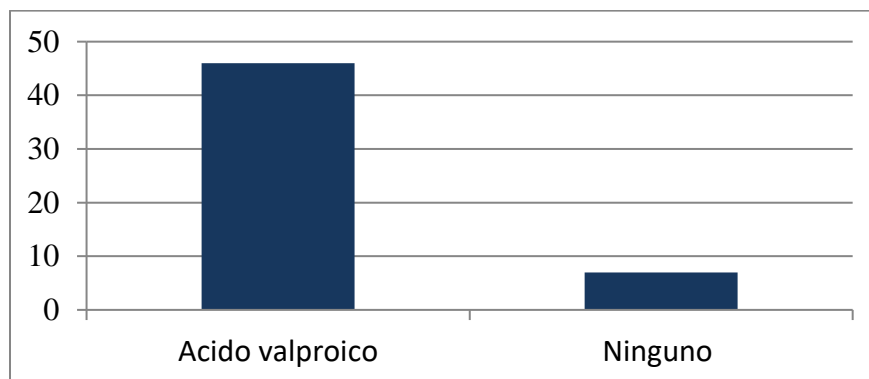
**Tabla no.4** Causas o Factores de Riesgo para epilepsia de difícil control.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Antecedente perinatal</b>		
Si	10	18.5
No	44	81.5
<b>Alteraciones anatómicas</b>		
Vasculares	6	11.1
Otras	0	0
Ninguna	48	88.9
<b>Factores genéticos</b>		
Si	4	7.4
No	50	92.6
<b>Factores adquiridos</b>		
Trauma Cerebral	6	11.1
Infeccioso	3	5.6
No	45	83.3
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

Dentro de los fármacos que se utilizaron previo al diagnóstico de epilepsia de difícil control, se encontró que el ácido valproico fue indicado en un total de 46 niños (85.2%), y el resto de casos (7pacientes) no tenían prescrito ningún fármaco anticonvulsivante.

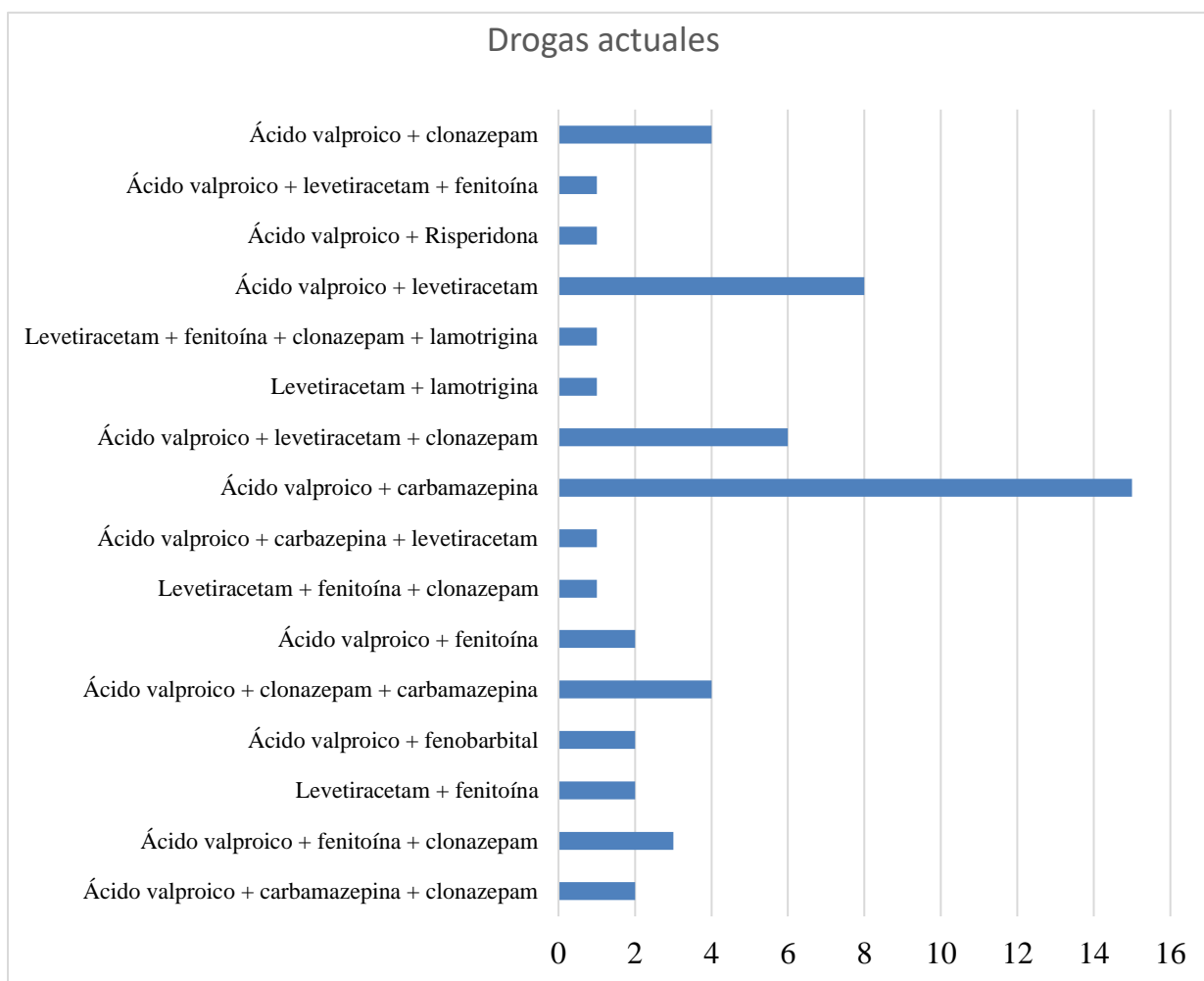
**Gráfico no.15** Drogas previas de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundario

En los pacientes estudiados con diagnóstico de difícil control las drogas combinadas que más prevalencia presento fue la combinación de Ácido valproico + Carbamazepina para un total de 15 pacientes (27.8%), seguido de Ácido valproico + levetiracetam con un total de 8 pacientes (14.8%), y Ácido valproico + levetiracetam + clonazepam con un total de 6 pacientes (11.1%). Y con menor prevalencia Levetiracetam + lamotrigina con un total de 1 (1.9%).

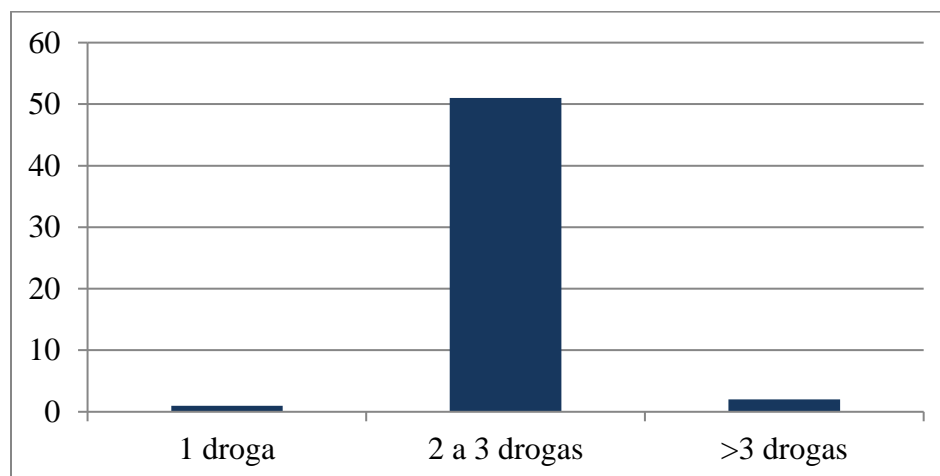
**Gráfico no.16** Combinación de Drogas en los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

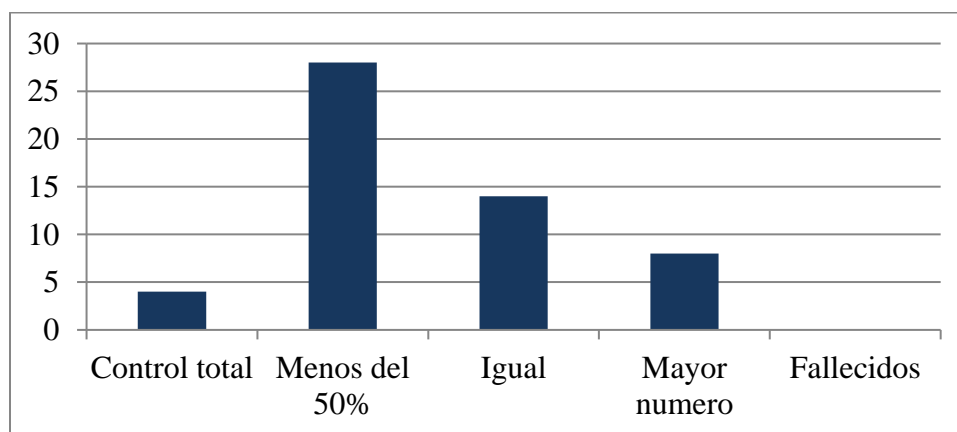
Con respecto al número de drogas, se encontró que 94.4% (51) de los pacientes utiliza de 2 a 3 drogas para lograr el control de las crisis convulsivas, el 3.7% (3) utilizó más de 3 drogas y solo un paciente requirió de 1 droga para 1.9%.

**Grafico n.17** Número de drogas utilizadas en los pacientes con epilepsia de difícil control.



Con respecto a la respuesta del tratamiento en los pacientes con epilepsia de difícil control se obtuvo que el 51.9% que corresponde a 28 pacientes, no lograron una adecuada respuesta con menos del 50%. El 25.9% (14), continuo presentando igual número de crisis convulsivas. Y el 14.8% (8) presento mayor número de crisis a pesar del mismo. Solo el 7.4% (4) presento un control total.

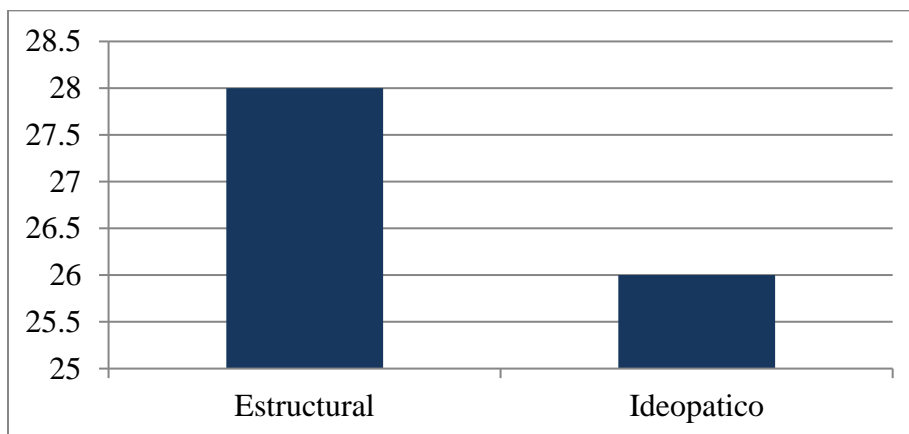
**Gráfico no.18** Control de la epilepsia de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

El diagnóstico etiológico se dividió en dos categorías, según la clasificación de la epilepsia encontramos que el 51.9% (28) tenía una causa estructural o establecida y el 48.1% que correspondía a 26 pacientes la causa es idiopática o desconocida cabe destacar que solo existe un 2% de diferencia entre las causas.

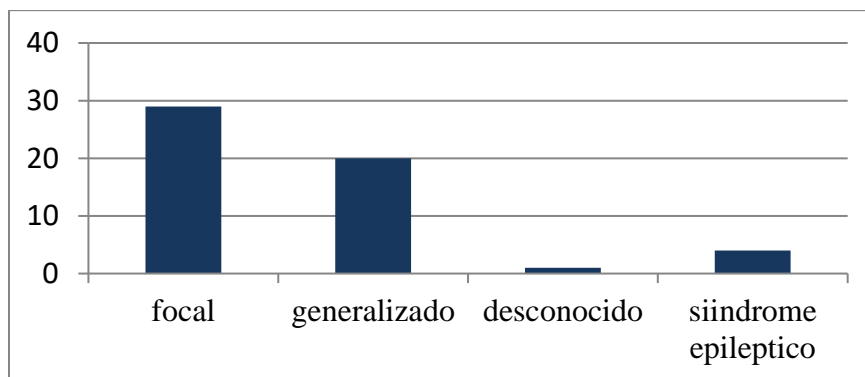
**Gráfico no.19** Diagnostico etiológico de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

Dentro de la clasificación ILAE, se encontró que el 53.7% (29) fue de inicio focal siendo la más frecuente y la de inicio generalizado se presentó en un total de 20 pacientes (37%), la de inicio desconocido tuvo una frecuencia de 1 (1.9%) y el síndrome epiléptico con un total de 4 (7.4%).

**Gráfico no.20** Clasificación ILAE de los pacientes con epilepsia de difícil control.



**Fuente:** Secundaria

## **IX. Análisis y discusión de los resultados**

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida solamente por la subnormalidad mental. Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de esta oscila entre 1,5 y 10,8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia es entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año (Krauss & Sperling, 2011).

En este estudio se trata de describir las características sociodemográficas, clínicas, etiología y manejo de los pacientes con epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuropediatría en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera en el periodo de enero a diciembre de 2020.

Los datos que se analizaron revelaron que del total de 54 expedientes de niños con diagnóstico de epilepsia de difícil control; la mayoría de edad se encuentra en el rango de 1 a 5 años (18 pacientes), correspondiéndose con el estudio de Ochoa Gómez en el 2010 donde prevaleció la edad entre 3 y 5 años al contrario del estudio realizado en el 2006 en el Hospital pediátrico Juan Márquez; donde el rango de edad fue entre 5 y 10 años. A nivel nacional se corresponde con el estudio de Rosales en el 2016 donde la prevalencia de epilepsia fue entre 2 y 3 años.

La mayoría pertenecía al sexo masculino con un 63%; lo que se corresponde con el estudio de Valdivia Alvarez 2006 en el Hospital Juan Márquez de la Habana donde prevaleció el sexo masculino en un 63%. Difiriendo con el estudio realizado en EE.UU en el 2019 donde no se encontró diferencia en el sexo. A nivel nacional se corresponde con los estudios realizados por Rosales y Navarrete donde predominó el sexo masculino. La procedencia que predominó fue la zona urbana con un 72% al igual que el estudio realizado por Rosales en el 2016 donde los niños correspondían de zonas urbanas.

Existen varios parámetros que se han identificado como predictores de difícil control en este tipo de epilepsias: comienzo a una edad temprana, alta frecuencia de las crisis, generalización secundaria, presencia de una lesión estructural, trastorno mental concomitante, presencia de status convulsivos, mal control a corto plazo con las

medicaciones., EEG anormal: enlentecimiento difuso, actividad asimétrica, amplitud anormal y actividad de punta onda o de puntas de alta frecuencia.

Dentro de los antecedentes patológicos personales se encontró que con mayor frecuencia está la convulsión febril compleja seguida de la encefalopatía hipóxico isquémica, el trauma craneoencefálico y la asfixia al nacimiento; factores no relacionados con el estudio de Ochoa Gómez donde prevalece la encefalopatía hipóxico isquémica que se menciona a nivel internacional.

El inicio de las crisis antes de los 6 meses en los pacientes, se ha planteado que es un factor clínico de refractariedad, que se relaciona con pobre respuesta terapéutica y severo retardo del neuro desarrollo. En este estudio se encontró que más de la mitad de los pacientes iniciaron las crisis entre los 1 a 5 años de edad. Se encontró diferencia, en el estudio de Valdivia Álvarez, donde las crisis iniciaron antes del primer año de vida en más del 70% de los pacientes.

En este estudio el tipo de convulsión más frecuente fue focal y se presentó en el 55.6% de los casos lo que se corresponde a nivel internacional, con el estudio de Valdivia Alvarez donde el tipo de epilepsia fue de tipo focal en un 39%; a nivel nacional se corresponde con el estudio de Navarrete López en el que predomina la epilepsia de tipo focal en un 41.5%. El síndrome clínico que se encontró fue el Lennox-Gastaut, aunque con una frecuencia bien baja. Dentro de los estudios plasmados en los antecedentes, no se encontró la variante Lennox-Gastaut, sólo se encontró el tipo Síndrome de West. De igual forma, las convulsiones de tipo focal fueron las que prevalecieron.

La localización de los paroxismos en el lóbulo frontal, nos hacen prestarle una especial atención, como sitio generador de descargas epilépticas de difícil control farmacológico, a diferencias del conocimiento amplio y detallado que se tiene hasta el momento, que asigna al lóbulo temporal el asiento fundamental de los paroxismos fármaco resistentes. En este estudio casi la totalidad de los niños que se les realizó estudio de electroencefalograma tenían alteraciones, principalmente a nivel fronto temporal y parietal; igualmente los paroxismos encontrados en los resultados de Valdivia Alvarez, fueron a nivel temporal y

parietal. Coincidiendo con el estudio de Navarrete López donde predominaron las alteraciones a nivel frontotemporales con un 20.3%.

Aquellos pacientes que tuvieron antecedentes personales patológicos de tipo infecciosos o trauma, reflejaron alteración en la tomografía correspondiéndose con el estudio de Valdivia Álvarez donde predominaron las lesiones de tipo estructural en las tomografías. Y a nivel nacional con el estudio de Navarrete López donde el 78% de las tomografías se encontraba alterada. Sin embargo en este estudio prevaleció la atrofia cerebral como alteración estructural.

Los hallazgos por RM son más específicos y permiten detectar alteraciones del desarrollo cortical cerebral, en este estudio se encontraron múltiples limitaciones con respecto a la realización de este estudio de imagen. Solo se usó este método en un paciente. A diferencia del estudio de Navarrete López donde se realizó EEG y el 54.3% se encontraban alteradas. La RM, es considerada actualmente por muchos investigadores como el examen de neuroimagen de elección en el estudio de la epilepsia infantil (Sánchez-Marín & León-Jiménez, 2012).

Los fármacos que se utilizaron en este estudio con mayor frecuencia fue el ácido valproico tanto a nivel de control previo con 85.2% como, el uso de drogas combinadas en un 27.4%. Coincidiendo con el, estudio de Valdivia Álvarez, donde la droga más efectiva fue ácido valproico tanto en monoterapia como en politerapia.

Otro aspecto a valorar fue la respuesta al tratamiento que en nuestro estudio los pacientes presentaron una respuesta de menos del 50% en la mayoría de los casos aun con terapia combinada. No correspondiéndose con el estudio de Valdivia Álvarez, donde más de la mitad de los pacientes tenían un control total; sin embargo, cabe mencionar que en los estudios de los antecedentes se utilizaron fármacos diferentes, que mejoran la adherencia terapéutica y disminuyen la polifarmacia.

## X. Conclusiones

Dentro de las características sociodemográficas, se encontró que el mayor rango de edad estuvo entre de 1 a 5 años; predominó el sexo masculino, la procedencia prevaleció la de zona urbana.

Cerca del total de los niños del estudio, no tenían antecedentes familiares patológicos; en cuanto a los patológicos personales prevaleció el antecedente de convulsión febril compleja, seguido de la encefalopatía hipóxico isquémica y del trauma cráneo-encefálico.

Dentro de los datos clínicos, el inicio de la enfermedad se dio en mayor frecuencia entre la edad de 1-5 años; el tipo de convulsión fue la de tipo focal. Se encontró en una pequeña cantidad la variable del síndrome epiléptico de Lennox-Gastaut.

Los estudios realizados fueron el electroencefalograma que reflejó que la mayoría tenía alteraciones, la tomografía axial computarizada el cual reporto que menos de la mitad presento alteraciones de tipo estructural; y la resonancia magnética solamente se realizó en un paciente.

Las alteraciones anatómicas encontradas en los estudios de imagen fueron de tipo vascular y solamente se observó en menos de un cuarto de la población.

Los factores adquiridos principales fueron el trauma cerebral y las neuroinfecciones.

El fármaco más utilizado como control previo fue el ácido valproico.

La combinación de fármacos más utilizada casi en un tercio de la población fue el ácido valproico más carbamazepina.

La respuesta al tratamiento con un control menor del 50% se observó en la mitad de la población.

En el diagnóstico etiológico predominó la categoría estructural.

En la clasificación ILAE cerca de la mitad de la población correspondió al tipo focal.



## **XI. Recomendaciones**

### **Al Ministerio de Salud**

- Realizar estudios que abarquen niños de todos los departamentos con diagnóstico de epilepsia de difícil control, que permita evaluar a largo plazo, la eficacia y tolerabilidad de las drogas antiepilépticas, que se utilizan a nivel nacional.
- Se recomienda al ministerio poder evaluar la necesidad de adquirir fármacos que de acuerdo a la medicina basada en evidencia son de gran utilidad para el manejo de estos pacientes y que han demostrado mejor control de las crisis, mayor adherencia terapéutica y menor capacidad de reacciones adversas y que no se cuentan en nuestro medio como levetiracetam topiramato y lamotrigina
- Dotar al hospital de medios diagnósticos adecuados para el diagnóstico correcto de la epilepsia como video electroencefalograma y resonancia de cráneo.
- Realizar estudios de imagen a todos los niños para tener un base diagnóstico sólida.
- Crear un Grupo Coordinador Nacional, para el estudio y tratamiento de los pacientes con epilepsia fármaco resistente.

### **A los médicos:**

- Educar a los padres de familia sobre los signos/síntomas de epilepsia.

### **A los padres de familia**

- Acudir a la unidad de salud lo más pronto posible ante la aparición de signos y síntomas de crisis de epilepsia.

## XII. Referencias bibliográficas

1. Sheng, j., liu, s., & Qin, h. (2018). Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Neuropharmacology*, 17-28.
2. Fisher, R., Acevedo, C., & arzimanolou, a. (2017). Epilepsia. *ILAE*, 522-530.
3. Berman MDR, N. (2007). *Tratado de pediatria*. Mexico: MC Graw Hill.
4. Fernandez, S., MD, I., Michael, J., & Nicholas S, A. (2017). Refractory status epilepticus in children. *American Academy of Neurology*, 386-394.
5. Figueroa Duarte, A., & Campbell Araujo, O. (2015). La vision de la Epilepsia a traves de la Historia . *Boletin Clinico Hospital Infantil del Estado de Sonora*, 87-101.
6. Fisher, R., Acevedo, C., & arzimanolou, a. (2017). Epielpsia. *ILAE*, 522-530.
7. Kalilani, L., Faught, E., Kim, H., & Burudpakdee, C. (2019). Assessment and effect of a gap between new-onset. *Academia Americana de Neurología*, 72, 877.
8. Lizana Ramos, J., & Ruiz-Canela Caceres , J. (2010). La Epilepsia Infantil tiene un buen pronostico a largo plazo. *Evidencias de Pediatria*, 4-7.
9. M, P. (2011). Genetics of epilepsy. *Seminars in Neurology*, 506-18.
10. Mercade, J., Toledo Argani, M., & Mauri Llerda, J. (2016). Guia oficial de la Sociedad Española de Neurologia. *Sociedad Española de Neurologia* , 121-129.
11. Navarrete, P. (2019). *Correlacion de hallazgos electroclínicos y Neuroimagenológicos de la Epilepsia focal en la consulta externa de Neuropediatria*. Managua : Universidad Nacional Autonoma de Nicaragua .
12. Ochoa Gómez, L. (2010). *Epilepsia en la sección de Neueropediatría*. España, Zaragoza: Zanguan-Unizar.
13. Pack, M, A., MD, & MPH. (2019). Epilepsy Overview and revised classification of seizures epilepsies. *Academia Americana de Neurologia*, 306-321.
14. Palencia , R. (2000). *Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia*. Neurología.
15. Peña, S. (2018). Epilpesia Focal asociada tumor cerebral. *Revista Alerta*, 1, 2.

16. Rosales, R. (2016). *Comportamiento de la epilepsia generalizada con convulsión febril en niños de 6 meses a 5 años en la consulta externa de Neuropediatría*. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
17. SEN, G. d. (2012). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. *Guía de Neurología*, 7-232.
18. sheng, j., liu, s., & Qin, h. (2018). Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *neuropharmacology*, 17-28.
19. Stephan, U., Schuele, MD, MPH, & FAAN. (2019). Evaluation of Seizure Etiology from routine testing to genetic evaluation. *Academia Americana de Neurología*, 322-342.
20. Valdivia Álvarez, I., & Abadal Borges, G. (2005). Epilepsia de difícil control en Pediatría Nuevas drogas. *Rev Cubana Pediatr*, 77.
21. Velez, A. (2018). Epilepsia de difícil control. *Asociación Colombiana de Neurología*, 123-134.
22. Sirven, J. (2018). Evaluación y manejo de la epilepsia farmacorresistente. Obtenido de Uptodate Web site: <https://www.uptodate.com>
23. Velez, A. (2018). Epilepsia de difícil control. *Asociación colombiana de Neurología*, 123-134.

### XIII. Anexos

#### Instrumento de recolección de datos

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua  
Facultad de ciencias medicas  
Tesis para optar por el Título de Médico Especialista en Pediatría

**Tema:** Describir el comportamiento de la epilepsia de difícil control en pacientes atendidos en la consulta externa de Neuropediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

I. Datos generales:

1. No. Ficha : \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Sexo: Fem \_\_\_\_ Masc \_\_\_\_\_
4. Dirección: \_\_\_\_\_
5. APF \_\_\_\_\_
6. APP \_\_\_\_\_

II. Características clínicas de la epilepsia de difícil control Inicio de la enfermedad:

7. Edad de inicio de la enfermedad \_\_\_\_\_
8. Tipo de convulsión
  - a) Focal \_\_\_\_\_
  - b) Generalizada \_\_\_\_\_
  - c) Desconocida \_\_\_\_\_
9. Tipo de epilepsia
  - a) Focales \_\_\_\_\_
  - b) Generalizada \_\_\_\_\_
  - c) Combinada \_\_\_\_\_
  - d) Desconocida \_\_\_\_\_

10. Síndrome epiléptico:

\_\_\_\_\_

11. EEG al ingreso(x)

- a) Frontal: \_\_\_\_\_
- b) Fronto-central \_\_\_\_\_
- c) Fronto-temporal \_\_\_\_\_
- d) Parietal \_\_\_\_\_
- e) Temporal \_\_\_\_\_
- f) Posterior \_\_\_\_\_
- g) Multifocal \_\_\_\_\_
- h) Generalizado \_\_\_\_\_

12. Resultado de la TAC(x)

- a) \_\_\_\_\_

13. Resultado de IRM:(x)

- a) \_\_\_\_\_

III. Causas o factores de riesgo para epilepsia de difícil control.

14. Antecedentes perinatales:

- a) Asfixia al nacimiento \_\_\_\_\_

15. Alteración anatómica:

- a) Malformación vascular \_\_\_\_\_

16. Factores genéticos:

- a) APF de epilepsia \_\_\_\_\_
- b) Otros \_\_\_\_\_

17. Factores adquiridos

- a) Infeccioso \_\_\_\_\_
- b) Trauma cerebral \_\_\_\_\_
- c) Hábitos tóxicos \_\_\_\_\_

#### IV. Manejo terapéutico

18. Droga previa al tratamiento: \_\_\_\_\_

19. Terapia combinada: \_\_\_\_\_

20. Número de drogas utilizadas: \_\_\_\_\_

21. Diagnostico etiológico: \_\_\_\_\_

22. Respuesta al tratamiento a los 6 meses:

a) Control Total \_\_\_\_\_

b) Menos 50% \_\_\_\_\_

c) Igual \_\_\_\_\_

d) Mayor número de crisis \_\_\_\_\_

e) Fallecido \_\_\_\_\_

#### V. Clasificación de la epilepsia según la ILAE 2017.

23. Según inicio:

a) Inicio focal \_\_\_\_\_

b) Inicio generalizado \_\_\_\_\_

c) Inicio desconocido \_\_\_\_\_

**Tabla no.1** Características sociodemográficas y antecedentes familiares patológicos de los pacientes con epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad</b>		
Menor de 1 año	1	1.9
1-5 años	18	33.3
6-9 años	14	25.9
10-14 años	16	29.6
15 – 18 años	5	9.3
<b>Sexo</b>		
Femenino	20	37.0
Masculino	34	63.0
<b>Procedencia</b>		
Urbano	39	72.2
Rural	15	27.8
<b>Antecedentes patológicos familiares</b>		
Si	3	5.6
Negado	51	94.4
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

**Tabla no.2** Antecedentes personales patológicos de los pacientes con epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

<b>Antecedente</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Encefalopatía hipóxica isquémica	5	9.3
Esquizencefalia	1	1.9
Absceso frontal	1	1.9
Microcefalia	1	1.9
Microadenoma hipofisiario	1	1.9
Negado	23	42.6
Asfixia al nacimiento	5	9.3
Hidrocefalia	3	5.6
Trauma Cráneo- encefálico	5	9.3
Convulsión febril compleja	6	11.1
Neuroinfección	1	1.9
Atrofia cerebral	1	1.9
Síndrome de Angelman	1	1.9
Negado	23	42.6
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.



**Tabla no.3** Características clínicas de los pacientes con epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b><i>Inicio de la enfermedad</i></b>		
Menor de 1 año	9	16.7
1 a 5 años	31	57.4
6 a 9 años	11	20.4
10 a 14 años	3	5.6
<b><i>Tipo de convulsión</i></b>		
Focal	30	55.6
Generalizada	24	44.4
<b><i>Tipo de epilepsia</i></b>		
Focales	30	55.6
Generalizada	21	38.9
Combinada	3	5.6
<b><i>Síndrome epiléptico</i></b>		
Lennox-Gastaut	4	7.4
Ninguno	50	92.6
<b><i>Electroencefalograma</i></b>		
Normal	1	1.9
Alterada	53	98.1
<b><i>Tomografía axial</i></b>		
Normal	39	72.2
Alterada	9	16.7
No tiene	6	11.1
<b><i>Resonancia magnética</i></b>		
Normal	1	1.9
No tiene	53	98.1
Total	54	100.0

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

**Tabla no.5** Drogas previas y terapéutica actual en epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Droga previa</b>		
Ácido valproico	46	85.2
Ácido valproico + levetiracetam + topiramato + lamotrigina	1	1.9
Ninguno	7	13.0
<b>Terapia combinada</b>		
Ácido valproico + carbamazepina + clonazepam	2	3.7
Ácido valproico + fenitoína + clonazepam	3	5.6
Levetiracetam + fenitoína	2	3.7
Ácido valproico + fenobarbital	2	3.7
Ácido valproico + clonazepam + carbamazepina	4	7.4
Ácido valproico + fenitoína	2	3.7
Levetiracetam + fenitoína + clonazepam	1	1.9
Ácido valproico + carbamazepina + levetiracetam	1	1.9
Ácido valproico + carbamazepina	15	27.8
Ácido valproico + levetiracetam + clonazepam	6	11.1
Levetiracetam + lamotrigina	1	1.9
Levetiracetam + fenitoína + clonazepam + lamotrigina	1	1.9
Ácido valproico + levetiracetam	8	14.8
Ácido valproico + Risperidona	1	1.9
Ácido valproico + levetiracetam + fenitoína	1	1.9
Ácido valproico + clonazepam	4	7.4
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

**Tabla no.6** Número de drogas ultimadas, respuesta al tratamiento y diagnóstico etiológico en epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Número de drogas ultimadas</b>		
1	1	1.9
2-3	51	94.4
Mayor de 3	2	3.7
<b>Respuesta al tratamiento</b>		
Control total	4	7.4
Menor 50%	28	51.9
Igual	14	25.9
Mayor número de crisis	8	14.8
Control total	4	7.4
<b>Diagnóstico etiológico</b>		
Estructural	28	51.9
Idiopático	26	48.1
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos

**Tabla no.7** Clasificación ILAE en epilepsia de difícil control atendidos en la consulta externa de Neuro pediatría del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera durante el periodo de enero 2020 a diciembre 2020.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>ILAE</b>		
Focal	29	53.7
Generalizado	20	37
Desconocido	1	1.9
Síndrome epiléptico	4	7.4
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos